



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMA DE LIBERAÇÃO A  
BASE DE VITEXINA E ZIF-8**

**JOSÉ MARCOS TEIXEIRA DE ALENCAR FILHO**

**RECIFE-PE**

**2021**

**JOSÉ MARCOS TEIXEIRA DE ALENCAR FILHO**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMA DE LIBERAÇÃO A  
BASE DE VITEXINA E ZIF-8**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO), como requisito final para obtenção do título de Doutor em Biotecnologia.

Orientadora: profa. Dra. Larissa Araújo Rolim.

**RECIFE-PE**

**2021**

TERMO DE APROVAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA – RENORBIO

**TESE DE DOUTORADO ELABORADA POR:  
JOSÉ MARCOS TEIXEIRA DE ALENCAR FILHO**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMA DE LIBERAÇÃO A BASE DE  
VITEXINA E ZIF-8**

Tese defendida e aprovada pela Banca Examinadora em: 24 de setembro de 2021.

**Orientadora:**

---

Profa. Dra. Larissa de Araújo Rolim  
Programa de Pós-graduação em Biotecnologia (RENORBIO) – UFRPE

**Examinadores:**

---

Profa. Dra. Xirley Pereira Nunes  
Programa de Pós-graduação em Biotecnologia (RENORBIO) – UFRPE

---

Prof. Dr. Marigilson Pontes de Siqueira Moura  
Programa de Pós-graduação em Biociências – UNIVASF

---

Profa. Dra. Edigênia Cavalcante da Cruz Araújo  
Programa de Pós-graduação em Biociências – UNIVASF

---

Profa. Dra. Salvana Priscylla Manso Costa  
Faculdade Irecê

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Sistema Integrado de Bibliotecas  
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- A368s Alencar Filho, José Marcos Teixeira de  
Síntese e caracterização de sistema de liberação a base de vitexina e ZIF-8 / José Marcos Teixeira de Alencar Filho. -2021.  
189 f. : il.
- Orientadora: Larissa Araujo Rolim.  
Inclui referências e anexo(s).
- Tese (Doutorado) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa de Doutorado em Biotecnologia – RedeNordeste de Biotecnologia (RENORBIO), Recife, 2021.
1. flavonoide. 2. ZIF-8. 3. MOFs. 4. caracterização físico-química. I. Rolim, Larissa Araujo, orient. II. Título

CDD 620.8

---

*Dedico esta tese de doutorado a minha mãe, Maria Marisene (in memoriam), pelo amor incondicional não só por mim, mas a todos os seus filhos, e pela pessoa boa e dedicada a*

*ação social que foi em vida.*

*Te dedico, minha mãe.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus, por ter feito a vida me tornar uma pessoa forte e conseguir lidar com todas as adversidades. Apesar de não parecer, foram muitas. Infinitamente grato a Deus por cada vitória e derrota, por cada momento de alegria e de tristeza, pois isso me forjou da forma como eu sou hoje. Eu tenho muito do que me orgulhar.

Quero agradecer a minha mãe (*in memoriam*) Maria Marilene, mais conhecida como Dendor, que nos deixou há pouco tempo da escrita desta tese. Mainha, isso não seria possível sem o seu apoio e incentivo incondicionais. Não seria possível sem o seu amor infinito por mim, sem a ternura que tu sempre me ofereceste. Eu vou te amar cada dia um pouco mais, com a esperança e a certeza de que um dia a gente se reencontra. Te amo para sempre!

Agradeço a minha irmã, Milenna Alencar, pelos momentos de apoio que sempre damos um ao outro nos momentos difíceis, e pelos bons períodos que sempre temos juntos, agora com Pedro e Benício.

Agradeço a meu companheiro da vida, Ademar Rocha, pela paciência, pelo amor, pelo carinho, respeito e admiração. Saiba que sempre será recíproco! Te amo muito!

Agradeço a Pedrita Sampaio e a Emanuela Valença pela amizade e apoio de sempre. Pelos gráficos construídos no software que eu não sei nem ligar e pelas corridas no HPLC que sempre nos trazem belos resultados. Obrigado pelas críticas, sempre construtivas para que o trabalho fique ainda melhor. Pela amizade, atenção, companheirismo e amor. Limões *forever!*

Agradeço a professora Larissa Rolim, minha orientadora, pela paciência e pela aceitação dessa modalidade que eu finalizo meu doutorado. Sem sua compreensão, eu certamente não seria a pessoa que sou hoje. Serei sempre grato e estarei sempre a sua disposição, Lari! Agradeço também aos colegas do laboratório por todos esses anos de pesquisa, ensinamentos compartilhados e horas de bancada (seja de experimento, seja de café), vocês todos moram em meu coração: Bela, Iure, Nathália, Tarcísio, Modesto, Jana, Stephany, Tiago, Jana, Victória e tantos outros que já compartilhamos bons momentos.

Agradeço a UNIVASF pela estrutura de laboratório para o desenvolvimento da tese, a UFRPE pela oportunidade de cursar o doutorado e a FACEPE/CAPES pela concessão da bolsa de estudos que tanto ajuda o doutorando.

A todos, meu muito obrigado!

## RESUMO

O objetivo deste trabalho foi planejar a síntese da ZIF-8 e realizar sua caracterização, bem como realizar a caracterização da vitexina (VIT) e a obter e caracterizar (físico-química e farmacológica) um sistema a base de vitexina e ZIF-8. Para síntese da ZIF-8, foi empregado um planejamento fatorial  $3^2$  e a ZIF-8 foi caracterizada por técnicas como FT-IR, TG, DSC e MEV. VIT foi obtida das folhas de *Jatropha mutabilis* e foi caracterizada pelas técnicas já mencionadas; curvas de calibração por UV-vis e CLAE-DAD foram obtidas, seu perfil de liberação foi avaliado, bem como sua solubilidade quantitativa foi verificada. Para a síntese do sistema VIT@ZIF-8, um planejamento fatorial  $2^2$  foi empregado; a caracterização foi realizada pelos testes já mencionados e a ação farmacológica foi verificada em modelo murino de dismenorrea primária. Dentre as condições de reações empregadas para a síntese da ZIF-8, a que forneceu melhor rendimento foi a que possui reagentes na proporção 1:2 e ocorreu durante 12 h; as análises por FT-IR mostraram as bandas características presentes no 2-metilimidazol; análises por MEV revelaram o aspecto padrão da MOF em estudo; a análise por TG revelou eventos térmicos de perda de massa referentes a dessorção da água, degradação de moléculas do 2-metilimidazol não ligadas e degradação da ZIF-8; a curva DSC da ZIF-8 não revelou sinais. No que tange a vitexina, sua estrutura foi confirmada por RMN e FT-IR, com presença de sinais e bandas características já publicadas; sua solubilidade revelou-se baixa; as curvas de calibração construídas mostraram-se lineares, e sua liberação não excedeu 35%; a análise por TG revelou eventos térmicos de perda de massa relacionados a perda de água adsorvida, fusão e degradação; a curva DSC revelou um único evento endotérmico relacionado a sua fusão; a análise por MEV revelou morfologia de cristais em formatos de esferas de diferentes tamanhos. Sobre VIT@ZIF-8, ficou evidenciado que as condições que fornecem os melhores resultados para rendimento e taxa de incorporação foram conseguidas em níveis altos; o FT-IR revelou sinais característicos para VIT e para ZIF-8, além de um novo sinal em  $1743\text{ cm}^{-1}$  que pode ser considerada uma evidência da formação do sistema; os dados do TG e DSC evidenciaram os eventos característicos para ambas as substâncias-teste, e um novo padrão térmico foi revelado para VIT@ZIF-8; o teste de liberação revelou que VIT@ZIF-8 libera 100% da vitexina incorporada na rede em 1 min; a respeito da ação farmacológica, vitexina e VIT@ZIF-8 foram capazes de reduzir as contorções abdominais por via oral nas concentrações de 3 e 30 mg/kg, no entanto, por via intraperitoneal esse efeito só foi observado na concentração de 30 mg/kg. O trabalho trouxe dados novos, o que reafirma a sua importância e ineditismo.

**Palavras-chave:** flavonoide; ZIF-8; MOFs; caracterização físico-química.

## ABSTRACT

The objective of this work was to plan the synthesis of ZIF-8 and carry out its characterization, as well as carry out the characterization of vitexin (VIT) and to obtain and characterize (physical-chemical and pharmacological) a system based on vitexin and ZIF-8. For the synthesis of ZIF-8, a 3<sup>2</sup> factorial design was used and the ZIF-8 was characterized by techniques such as FT-IR, TG, DSC and SEM. VIT was obtained from the leaves of *Jatropha mutabilis* and was characterized by the techniques already mentioned; UV-vis and HPLC-DAD calibration curves were obtained, their release profile was evaluated, and their quantitative solubility was verified. For the synthesis of VIT@ZIF-8 system, a 2<sup>2</sup> factorial design was used; the characterization was performed by the tests mentioned above and the pharmacological action was verified in a murine model of primary dysmenorrhea. Among the reaction conditions used for the synthesis of ZIF-8, the one that provided the best yield was the one with reagents in a 1:2 ratio and occurred for 12 h; FT-IR analysis showed the characteristic bands present in 2-methylimidazole; SEM analyzes revealed the standard appearance of the MOF under study; TG analysis revealed mass loss thermal events related to water desorption, degradation of unbound 2-methylimidazole molecules and degradation of ZIF-8; the ZIF-8 DSC curve revealed no signs. Regarding vitexin, its structure was confirmed by NMR and FT-IR, with the presence of published characteristic signals and bands; its solubility proved to be low; the constructed calibration curves were linear, and their release did not exceed 35%; TG analysis revealed mass loss thermal events related to adsorbed water loss, melting and degradation; the DSC curve revealed a single endothermic event related to its fusion; SEM analysis revealed crystal morphology into spheres of different sizes. On VIT@ZIF-8, it was evidenced that the conditions that provide the best results for yield and incorporation rate were achieved at high levels; FT-IR revealed characteristic signals for VIT and ZIF-8, in addition to a new signal at 1743 cm<sup>-1</sup> that can be considered evidence of system formation; TG and DSC data evidenced the characteristic events for both test substances, and a new thermal pattern was revealed for VIT@ZIF-8; the release test revealed that VIT@ZIF-8 releases 100% of the vitexin incorporated into the net within 1 min; regarding the pharmacological action, vitexin and VIT@ZIF-8 were able to reduce abdominal contortions orally at concentrations of 3 and 30 mg/kg, however, intraperitoneally this effect was only observed at a concentration of 30 mg/kg. The work brought new data, which reaffirms its importance and originality.

**Keywords:** flavonoid; ZIF-8; MOFs; physical-chemical characterization.



## LISTA DE ABRIVIATURAS E SIGLAS

2-MeIM	2-metilimidazol
AINEs	Anti-inflamatórios não-esteroidais
CIM	Concentração inibitória mínima
CLAE-DAD	Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada ao detector de arranjo de diodo
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
CRAD	Centro de Recuperação de Áreas Degradadas da Caatinga
DAG	1,2-diacilglicerol
DC	Doença de Chagas
DDS	<i>Drug delivery systems</i> /sistemas de entrega de fármacos/sistemas de <i>drug delivey</i>
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DP	Dismenorreia primária
DRX	Difratometria de raios-X
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
DTA	Análise térmica diferencial
EEB	Extrato etanólico bruto
EPO	<i>European Patent Office</i>
FT-IR	Infravermelho com Transformada de Fourier
IC <sub>50</sub>	concentração de MOF necessária para inibir em 50%
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Intelectual
IP	Via intraperitoneal
IP3	1,4,5-trifosfato de inositol
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
Jm-1	Vitexina
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
MIL	Materiais do Instituto Lavoisier
MOF	<i>Metal Organic Frameworks</i> /Redes Organometálicas de Coordenação
OTR	Receptor de ocitocina
pH	Potencial hidrogeniônico

PIP <sub>2</sub>	Fosfatidil inositol-4,5-bifosfato
PKC	Proteína cinase C
RMN	Ressonância magnética nuclear
RMT	Rendimento máximo teórico
SOD	Superóxido dismutase
TFD	Terapia fotodinâmica
TG	Termogravimetria
UV-Vis	Ultravioleta e visível
VIT@ZIF-8	Sistema vitexina@ZIF-8
VO	Via oral
WIPO	<i>World Intellectual Property Organization</i>
ZIF	<i>Zeolitic Imidazolate Framework</i> /Redes de imidazolato zeolítico
ZIF-8	<i>Zeolitic Imidazolate Framework-8</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>16</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>18</b>
<b>2.1 Produtos naturais e a busca por novos agentes terapêuticos: algumas contribuições da família Euphorbiaceae com ênfase nos gêneros <i>Croton</i> e <i>Jatropha</i> .....</b>	<b>18</b>
<b>2.2 <i>Jatropha mutabilis</i> (Pohl) Baill. e o flavonoide vitexina .....</b>	<b>22</b>
<b>2.3 Redes Organometálicas de Coordenação (MOFs) .....</b>	<b>26</b>
2.3.1 Métodos de obtenção e principais aplicações das MOFs .....	27
2.3.2 <i>Zeolitic Imidazolate Framework-8</i> (ZIF-8) .....	30
<b>2.4 Técnicas de caracterização de insumos farmacêuticos .....</b>	<b>34</b>
2.4.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) .....	35
2.4.2 Ressonância Magnética Nuclear (RMN) .....	36
2.4.3 Análises térmicas: termogravimetria (TG), análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) .....	37
2.4.4 Microscopia eletrônica de varredura (MEV) .....	38
2.4.5 Difractometria de Raios-X (DRX) .....	39
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>41</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>56</b>
<b>3.1 Objetivo geral .....</b>	<b>56</b>
<b>3.2 Objetivos específicos .....</b>	<b>56</b>
<b><i>CAPÍTULO 1</i> .....</b>	<b>57</b>
<b>REDES ORGANOMETÁLICAS DE COORDENAÇÃO (MOFS) COM APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS E BIOMÉDICAS: UMA REVISÃO DE PATENTES .....</b>	<b>57</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>59</b>
<b>2 MOFS COM APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS OU BIOMÉDICAS .....</b>	<b>60</b>
<b>2.1 Sistemas MOFs com possibilidade de aplicação no tratamento do câncer .....</b>	<b>66</b>
<b>2.2 Sistemas MOFs com possibilidade de aplicação em terapia fotodinâmica e como materiais teranósticos .....</b>	<b>70</b>
<b>2.3 Sistemas MOFs com possibilidade de aplicação para o tratamento da doença de Parkinson e doença de Chagas .....</b>	<b>74</b>

2.4 Sistemas MOFs aplicados em outros biomateriais.....	77
3 OPINIÃO DO ESPECIALISTA .....	78
REFERÊNCIAS .....	81

**CAPÍTULO 2..... 89**

**SÍNTESE VERDE E CARACTERIZAÇÃO DO EXCIPIENTE TECNOLÓGICO ZIF-8 .....**

**1. Introdução..... 91**

**2. Experimental..... 92**

**2.1 Materiais ..... 92**

**2.2 Desenho experimental usando planejamento fatorial 3<sup>2</sup> ..... 93**

**2.3 Caracterização da ZIF-8..... 95**

**2.3.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) ..... 95**

**2.3.2 Análises térmicas..... 95**

**2.3.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)..... 96**

**3. Resultados e discussão ..... 96**

**3.1 Síntese da ZIF-8..... 96**

**3.2 Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR) ..... 99**

**3.3 Análises térmicas ..... 103**

**3.4 Microscopia Eletrônica da Varredura (MEV) ..... 107**

**4. Conclusões..... 108**

**REFERÊNCIAS ..... 110**

**CAPÍTULO 3..... 115**

**CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE VITEXINA ISOLADA DE *Jatropha mutabilis* (Pohl) Baill. .... 115**

**1 INTRODUÇÃO ..... 117**

**2 METODOLOGIA ..... 118**

**2.1 Obtenção de vitexina..... 118**

**2.2 Análise por ressonância magnética nuclear (RMN)..... 119**

**2.3 Análise por espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) ..... 119**

**2.4 Análise por termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC) 120**

**2.5 Análise por microscopia eletrônica de varredura (MEV) ..... 120**

**2.6 Obtenção de curvas de calibração de vitexina por UV-vis e por CLAE-DAD ..... 120**

2.7 Determinação da solubilidade quantitativa da vitexina .....	121
2.8 Perfil de liberação da vitexina.....	121
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>122</b>
3.1 Obtenção de vitexina.....	122
3.2 Análise por RMN.....	123
3.3 Análise por FT-IR .....	126
3.4 Análise por TG e DSC.....	127
3.5 Análise por MEV .....	129
3.6 Obtenção de curvas de calibração de vitexina por UV-vis e por CLAE-DAD .....	130
3.7 Determinação da solubilidade quantitativa da vitexina .....	131
3.8 Perfil de liberação da vitexina.....	132
<b>4 CONCLUSÕES .....</b>	<b>134</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>135</b>
<b><i>CAPÍTULO 4.....</i></b>	<b>140</b>
<b>OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMA DE LIBERAÇÃO MODIFICADA A PARTIR DE VITEXINA E ZIF-8 COM ATIVIDADE ANTIDISMENORREICA .....</b>	<b>140</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>142</b>
<b>2. EXPERIMENTAL .....</b>	<b>144</b>
2.1 Planejamento e síntese do sistema vitexina@ZIF-8 (VIT@ZIF-8).....	144
2.2 Quantificação de vitexina por CLAE-DAD .....	145
2.3 Testes de caracterização .....	146
2.3.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) .....	146
2.3.2 Análises térmicas: calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria (TG) .....	147
2.3.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	147
2.4 Teste de liberação <i>in vitro</i> .....	147
2.5 Avaliação do efeito de vitexina e do sistema VIT@ZIF-8 sobre contorções abdominais de camundongas em modelo experimental de dismenorreia primária .....	148
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>148</b>
3.1 Síntese do sistema VIT@ZIF-8 e determinação da taxa de carregamento.....	148
3.2 Testes de caracterização .....	151
3.2.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR) .....	151
3.2.2 Análises térmicas.....	153

3.2.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	156
<b>3.3 Liberação <i>in vitro</i>.....</b>	<b>158</b>
<b>3.4 Avaliação do efeito de vitexina e do sistema VIT@ZIF-8 sobre contorções abdominais de camundongas em modelo experimental de dismenorrea primária .....</b>	<b>159</b>
<b>4. CONCLUSÕES .....</b>	<b>163</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>164</b>
<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>171</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>172</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>187</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os produtos naturais têm contribuído de maneira significativa para obtenção de compostos com potencial farmacológico, podendo ser aplicados no tratamento e prevenção de diversas doenças (FURMAN-TOCZEK *et al.*, 2016). Neste contexto, os flavonoides se destacam por sua enorme gama de atividades biológicas, representando um grande grupo de fitoquímicos com possibilidade de utilização da indústria biomédica (NIJVELDT *et al.*, 2001; PANCHE; DIWAN; CHANDRA, 2016).

Vitexina é uma flavona C-glicosilada, sendo quimicamente conhecida como 8-D-glucosil-4',5,7-triidroxiflavona, ou ainda apigenina-8-C-glucosídeo. Possui diversas atividades farmacológicas *in vivo* e *in vitro*, das quais se destacam ação anticâncer, antioxidante, anti-inflamatória, antinociceptiva, anti-hipertensiva, antiespasmódica, antiviral e antidepressiva (HE *et al.*, 2016; ROSA *et al.*, 2016).

Apesar de ser um fitoquímico com grande potencial na terapêutica, a utilização de vitexina é limitada em estudos *in vivo*, e mesmo em estudos clínicos, pelo fato de ser pobremente solúvel em água (COSTA *et al.*, 2020). Partindo dessa perspectiva, novas tecnologias precisam ser empregadas para melhorar a biodisponibilidade de substâncias com solubilidade aquosa reduzida, o que melhora, conseqüentemente, seus perfis farmacológicos (GU *et al.*, 2017; MOHANTY; DAS; SAHOO, 2012).

Dessa forma, na tentativa de melhorar a solubilidade e o perfil farmacocinético da vitexina, Gu e colaboradores (2017) desenvolveram nanopartículas de vitexina, as quais apresentaram perfil de dissolução melhor que a molécula sem tratamento. Os autores associaram a taxa de dissolução acelerada das nanopartículas de vitexina à redução do tamanho da partícula, o que resultou em um aumento significativo na área de superfície específica.

Atualmente, as novas tecnologias de produção de excipientes são realizadas para melhorar a liberação, dissolução e absorção de fármacos de baixa solubilidade (GARCÍA-ARIETA, 2014). Como exemplos dessas tecnologias destacam-se as lipossomas, biopolímeros, nanopartículas, ciclodextrinas e, mais recentemente, as redes metalorgânicas ou redes de coordenação organometálicas, do inglês *Metal Organic Frameworks* (MOFs) (FURUKAWA *et al.*, 2013).

MOFs são polímeros porosos compostos por parte orgânica e parte inorgânica (metal) que apresentam diversas funcionalidades. Os metais podem ser os mais diversos possíveis, como cobre, ferro, titânio, molibdênio, níquel, zinco, cobalto, magnésio, manganês, entre outros, e a parte orgânica da MOF, denominada “*linker*”, pode ser escolhida entre tantas

moléculas disponíveis. Sendo assim, estes materiais são construídos juntando unidades de ligação secundária, contendo metais, com ligantes orgânicos, através de ligações coordenadas fortes (DOONAN, C. *et al.*, 2017; FURUKAWA *et al.*, 2013).

As aplicações dessa grande classe de materiais são muitas. Podem ser usados como adsorventes para diversos compostos em solução aquosa e gases, são úteis em catálise (foto, eletro e biocatálise), são usados como sensores (eletroquímico, fotoeletroquímico e biosensor), para armazenamento de energia (baterias, supercapacitores e células de combustível) e, ainda, como sistemas *drug delivery* (SAFAEI *et al.*, 2019).

Dentre as dezenas de MOFs sintetizadas e utilizadas em pesquisa científica, a ZIF-8 (*Zeolitic Imidazolate Framework-8*) apresenta destaque especial devido a sua excepcional estabilidade térmica e química, alta cristalinidade e porosidade (ŞAHIN; TOPUZ; KALIPÇILAR, 2018), além de boa biocompatibilidade (HOOP *et al.*, 2018). Vários são os trabalhos publicados na literatura que utilizaram a ZIF-8 para entrega de fármacos (CHENG *et al.*, 2019; KAUR *et al.*, 2017).

Dessa forma, levando-se em consideração as atividades farmacológicas da vitexina e a sua baixa solubilidade aquosa, bem como a possibilidade de utilização da ZIF-8 como carreador deste flavonoide, o presente trabalho torna-se justificável, pois teve como objetivo planejar a síntese desta MOF de forma simples e rápida, caracterizá-la juntamente com a vitexina por técnicas analíticas, e, por fim, elaborar um sistema *drug delivery* com o intuito de melhorar a solubilidade da vitexina.



**REFERÊNCIAS**

CHENG, C. *et al.* Doxorubicin-loaded Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-ZIF-8 nano-composites for hepatocellular carcinoma therapy. **Journal of Biomaterials Applications**, 16 maio. 2019. v. 33, n. 10, p. 1373–1381. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0885328219836540>>.

COSTA, E. C. *et al.* Inclusion of vitexin in  $\beta$ -cyclodextrin: preparation, characterization and expectorant/antitussive activities. **Heliyon**, dez. 2020. v. 6, n. 12, p. e05461. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405844020323045>>.

DOONAN, C. *et al.* Metal–Organic Frameworks at the Biointerface: Synthetic Strategies and Applications. **Accounts of Chemical Research**, 20 jun. 2017. v. 50, n. 6, p. 1423–1432. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.accounts.7b00090>>.

FURMAN-TOCZEK, D. *et al.* A review of selected natural phytochemicals in preventing and treating malignant skin neoplasms. **Journal of Pre-Clinical and Clinical Research**, 31 dez. 2016. v. 10, n. 2, p. 127–130. Disponível em: <<http://www.journalssystem.com/jpcct/A-review-of-selected-natural-phytochemicals-in-preventing-and-treating-malignant-skin-neoplasms,71546,0,2.html>>.

FURUKAWA, H. *et al.* The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks. **Science**, 30 ago. 2013. v. 341, n. 6149, p. 1230444. Disponível em: <<https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.1230444>>.

GARCÍA-ARIETA, A. Interactions between active pharmaceutical ingredients and excipients affecting bioavailability: Impact on bioequivalence. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, dez. 2014. v. 65, p. 89–97. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098714003455>>.

GU, C. *et al.* Preparation of Vitexin Nanoparticles by Combining the Antisolvent Precipitation and High Pressure Homogenization Approaches Followed by Lyophilization for Dissolution Rate Enhancement. **Molecules**, 22 nov. 2017. v. 22, n. 11, p. 2038. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1420-3049/22/11/2038>>.

HE, M. *et al.* A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin. **Fitoterapia**, dez. 2016. v. 115, p. 74–85. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0367326X16304488>>.

HOOP, M. *et al.* Biocompatibility characteristics of the metal organic framework ZIF-8 for therapeutical applications. **Applied Materials Today**, jun. 2018. v. 11, p. 13–21. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352940717303839>>.

KAUR, H. *et al.* Synthesis and characterization of ZIF-8 nanoparticles for controlled release of 6-mercaptopurine drug. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, out. 2017. v. 41, p. 106–112. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773224717303131>>.

MOHANTY, C.; DAS, M.; SAHOO, S. K. Emerging role of nanocarriers to increase the solubility and bioavailability of curcumin. **Expert Opinion on Drug Delivery**, 13 nov. 2012. v. 9, n. 11, p. 1347–1364. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425247.2012.724676>>.

NIJVELDT, R. J. *et al.* Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. **The American Journal of Clinical Nutrition**, 1 out. 2001. v. 74, n. 4, p. 418–425. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ajcn/article/74/4/418/4737352>>.

PANCHE, A. N.; DIWAN, A. D.; CHANDRA, S. R. Flavonoids: an overview. **Journal of Nutritional Science**, 29 dez. 2016. v. 5, p. e47. Disponível em: <[https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S2048679016000410/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S2048679016000410/type/journal_article)>.

ROSA, S. I. G. *et al.* Vitexin reduces neutrophil migration to inflammatory focus by down-regulating pro-inflammatory mediators via inhibition of p38, ERK1/2 and JNK pathway. **Phytomedicine**, jan. 2016. v. 23, n. 1, p. 9–17. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711315003529>>.

SAFAEI, M. *et al.* A review on metal-organic frameworks: Synthesis and applications. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, set. 2019. v. 118, p. 401–425. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165993619301840>>.

ŞAHİN, F.; TOPUZ, B.; KALIPÇILAR, H. Synthesis of ZIF-7, ZIF-8, ZIF-67 and ZIF-L from recycled mother liquors. **Microporous and Mesoporous Materials**, maio. 2018. v. 261, p. 259–267. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1387181117307412>>.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Produtos naturais e a busca por novos agentes terapêuticos: algumas contribuições da família Euphorbiaceae com ênfase nos gêneros *Croton* e *Jatropha*

Pesquisas demonstram que os produtos naturais são utilizados pela humanidade desde tempos bastante remotos. A busca por alívio e cura de doenças pelo uso de plantas talvez tenha sido uma das primeiras formas de utilização dos produtos naturais (VIEGAS JR; BOLZANI; BARREIRO, 2006). Hoje não tem sido diferente quando se observa o volume de trabalhos publicados relacionando produtos naturais, sejam eles de origem vegetal, animal ou marinha, com as possibilidades de utilização no tratamento de várias doenças (AZAB; NASSAR; AZAB, 2016; GAUTAM; JACHAK, 2009; LEE *et al.*, 2013; YUAN *et al.*, 2006).

O século XX apresentou um avanço extraordinário na pesquisa de produtos naturais, especialmente de plantas e microrganismos, em vários campos do conhecimento, tais como na microbiologia, na oncologia e na pesquisa por novos fármacos anti-inflamatórios, propiciando a descoberta de diversas substâncias utilizadas atualmente na terapêutica. Um exemplo clássico do que os produtos naturais podem nos oferecer é o fato de que cerca de 60% dos fármacos anticâncer introduzidos na terapêutica nas últimas décadas tem sua origem nos produtos naturais e isto movimentou um mercado de cerca de 60 bilhões de dólares anualmente (COSTA-LOTUFO *et al.*, 2010; MACIEL *et al.*, 2007).

A utilização das diversas espécies de plantas como recurso terapêutico iniciou-se basicamente com a existência da espécie humana, que segundo Saad (2018) é algo recorrente desde a era paleolítica, de modo que o conhecimento e observações acerca das plantas são passados de geração em geração. Mais tarde, surgiram sistemas medicinais como o grego-romano, o ayurvédico e a medicina tradicional chinesa, que estruturam teorias sobre doença e sobre o uso de plantas para reestabelecer o equilíbrio para o organismo patologicamente afetado (SAAD, 2018).

Dentro desse contexto, e levando em consideração que o Brasil apresenta uma enorme biodiversidade vegetal em seu território, sendo o detentor da maior floresta equatorial e tropical úmida do planeta, os pesquisadores deste país não poderia abdicar dessa localização privilegiada para estudo dos produtos naturais. A química de produtos naturais é, dentro da química brasileira, a área mais antiga e a que, talvez ainda hoje, congregue o maior número de pesquisadores (PINTO *et al.*, 2002; VIEGAS JR; BOLZANI; BARREIRO, 2006).

Uma das famílias botânicas de destaque nos estudos em química e farmacologia de

produtos naturais é a família Euphorbiaceae, a qual ocupa o segundo lugar com maior número de representantes no Bioma Caatinga brasileiro, sendo, também, uma das mais extensas famílias botânicas (RANDAU *et al.*, 2004; ALVES *et al.*, 2019). Desde a antiguidade é relatada a utilização de espécies desta família em tratados de filosofia e medicina na história das civilizações orientais e ocidentais, como a hindu, chinesa, árabe e greco-romana (VARRICCHIO *et al.*, 2008).

Euphorbiaceae compreende aproximadamente 317 gêneros e 8.000 espécies, as quais são distribuídas nos trópicos e subtropicais, principalmente (SANTOS; MACHADO; LOPES, 2005). No Brasil, estima-se a ocorrência de 1.100 espécies e 72 gêneros, sendo a região Nordeste um grande centro de diversidade da família, com 240 espécies e 50 gêneros, distribuídas, em sua maioria, nas áreas de caatinga, onde é possível encontrar grande número de espécies que só existem nessa região, ou seja, são endêmicas. Os principais gêneros, em número aproximado de espécies, são: *Euphorbia* L. (1.500), *Croton* L. (700), *Phyllanthus* L. (400), *Acalypha* L. (400), *Macaranga* Thouars (400), *Antidesma* Burman (150), *Drypetes* Vahl (150), *Jatropha* L. (150), *Manihot* Mill. (150) e *Tragia* Plumier (150) (OLIVEIRA, 2013).

A família Euphorbiaceae está entre as famílias de maior importância econômica entre as Eudicotiledôneas, especialmente no setor farmacológico-medicinal, industrial, madeireiro, ornamental e na produção de alimentos. A esta mesma família pertence a mandioca, também conhecida como aipim ou macaxeira, possuidora de raízes tuberosas as quais são fonte de amido e farinha (OLIVEIRA, 2013).

Do ponto de vista químico-farmacológico-medicinal, nota-se que o gênero *Croton* tem grande destaque devido aos inúmeros trabalhos disponíveis na literatura, sendo um gênero característico de produção de óleos essenciais por seus representantes. Martins e colaboradores (2020), valendo-se da utilização popular de *Croton rhamnifolioides* para doenças inflamatórias, avaliaram o efeito anti-inflamatório do seu óleo essencial complexado em  $\beta$ -ciclodextrina. Os efeitos anti-inflamatórios foram avaliados por meio das técnicas de edema de orelha, e de edema de pata induzido por carragenina, por dextrana, por histamina e por ácido araquidônico. Os resultados apontam para um efeito anti-inflamatório levando em consideração a redução da inflamação induzida por ácido araquidônico e por histamina na dose de 8,35 mg/kg de peso do animal. Os dados propostos no trabalho dão base científica para o uso popular de *C. rhamnifolioides* (MARTINS *et al.*, 2020).

Oliveira-Júnior e colaboradores (2017), partindo de uma perspectiva semelhante a do trabalho anteriormente citado e valendo-se do saber popular, investigaram o potencial antinociceptivo do óleo essencial da espécie *Croton conduplicatus*, tradicionalmente conhecida

como “quebra-faca”, a qual possui indicação popular como analgésico. O óleo essencial foi capaz de reduzir o comportamento nociceptivo em todas as doses (25, 50 e 100 mg/kg) para o teste de contorções abdominais e para o teste da formalina. Entretanto, somente na dose de 50 mg/kg foi observado resultado positivo para o teste da placa aquecida (OLIVEIRA-JÚNIOR *et al.*, 2017). As indicações populares de uma espécie vegetal foram validadas, mais uma vez, pela pesquisa científica.

Alencar-Filho e colaboradores (2017) analisaram o potencial antibacteriano do óleo essencial de *Croton heliotropiifolius*, conhecido na medicina popular como “velame” e usado para distúrbios gastrointestinais, obtido em diferentes estações do ano. Utilizado a metodologia de microdiluição em caldo, o óleo essencial de *C. heliotropiifolius* obtido no verão foi o mais ativo dentro os testados, mostrando concentração inibitória mínima (CIM) entre 500 e 62,5 µg/mL, e apresentando moderada atividade antibacteriana contra cepas de *Bacillus cereus* (ATCC 11778, CIM = 500 µg/mL), *Enterococcus faecalis* (ATCC 19433, CIM = 62,5 µg/mL), *Escherichia coli* (ATCC 25922, CIM = 500 µg/mL) e *Shigella flexneri* (ATCC 12022, CIM = 500 µg/mL). Algumas das cepas testadas são característicos agentes etiológicos de doenças gastrointestinais, como a diarreia bacteriana, sendo este estudo, novamente, importante para validar o que as comunidades tradicionais utilizam como alternativa terapêutica (ALENCAR-FILHO *et al.*, 2017).

Saindo um pouco da medicina humana e adentrando a medicina veterinária, Castro e colaboradores (2019) investigaram o potencial carrapaticida do óleo essencial de três espécies de *Croton* (*C. conduplicatus*, *C. pulegiodorus* e *C. grewioides*). O carrapato *Rhipicephalus microplus* é responsável por perdas econômicas significativas na pecuária, sendo resistente a maioria dos carrapaticidas existentes e disponíveis no mercado. Os óleos essenciais foram capazes de promover mortalidade dos carrapatos em mais de 70% na dose de 100 mg/mL, com destaque para o óleo de *C. pulegiodorus*, onde foi observada 100% de mortalidade. Os óleos também foram capazes de inibir de forma significativa a produção de ovos por fêmeas, com destaque, mais uma vez, para o óleo de *C. pulegiodorus*, o qual foi capaz de reduzir a produção de ovos a zero. O estudo reafirma a utilização de plantas como compostos acaricidas, pois reduz o impacto ambiental e financeiro dos acaricidas sintéticos (CASTRO *et al.*, 2019).

Do ponto de vista fitoquímico, o gênero *Croton* apresenta-se extremamente diverso. Compostos voláteis são característicos de várias espécies, bem como diterpenos, triterpenos pentacíclicos, fitoesteroides, alcaloides, proantocianidinas, flavonoides e outros compostos fenólicos (SALATINO *et al.*, 2007).

Outro gênero que merece destaque dentro da família Euphorbiaceae, sem dúvida é o gênero *Jatropha*, o qual apresenta entre 150 e 170 espécies que ocorrem na América e na África. O nome *Jatropha* deriva da palavra grega “*jatros*” (médico) e “*trophe*” (alimentos), o que nos leva inferir que seus representantes há muito são utilizados na medicina popular (HIROTA *et al.*, 2010; KUMAR; SHARMA, 2008).

*Jatropha* é um gênero que apresenta grande importância econômica, pois várias espécies são conhecidas por seu uso medicinal por comunidades de diferentes regiões da África, Ásia e América Latina, ou ainda devido a sua utilização como plantas ornamentais e como fonte para produção de biodiesel (SABANDAR *et al.*, 2013).

Dentre todas as espécies deste gênero, uma das que apresenta grande destaque é a *Jatropha curcas*, conhecida popularmente como “pinhão”, “pinhão-manso” ou “jatropa”, que durante anos foi uma reconhecida fonte de óleo fixo para a produção de biodiesel e cogitada, inclusive, como matéria-prima para produção de biocombustível para aviação (ALHERBAWI *et al.*, 2021; OPENSHAW, 2000).

O óleo de *J. curcas*, segundo revisão elaborada por Sabandar e colaboradores (2013), apresenta ação purgativa e contra dores reumáticas. O fruto e sua semente apresentam ações contra queixas abdominais, disenteria e como anti-helmíntico. A casca do caule apresentou atividade anti-HIV, ao passo que o seu látex tem ação hemostática e contra dores de dente. A planta inteira apresentou ação cicatrizante de cortes e queimaduras, assim como efeito antialérgico (CAVALCANTE; SANTOS; ALMEIDA, 2020; SABANDAR *et al.*, 2013).

Outra espécie deste gênero com bastante destaque devido a quantidade de publicações disponíveis é a *Jatropha gossypifolia*, popularmente conhecida como “pinhão-roxo”.

Na tentativa de validar os possíveis usos tradicionais de *J. gossypifolia*, Panda e colaboradores (2009) investigaram o potencial anti-inflamatório e analgésico de extratos liofilizados de éter de petróleo e metanólico desta espécie. Os resultados expressam que ambos os extratos foram eficientes em reduzir a inflamação induzida por carragenina, bem como um aumento do tempo de permanência sobre a placa aquecida, o que evidencia sua ação anti-inflamatória e analgésica (PANDA *et al.*, 2009).

*J. gossypifolia* e seus constituintes isolados apresentaram ação hipoglicêmica, conforme os achados divulgados por Granados e colaboradores (2015), mais uma vez, confirmando a utilização popular de uma espécie vegetal medicinal. O extrato metanólico da *J. gossypifolia* foi utilizado em protocolos que verificam a capacidade de determinada amostra em melhorar a captação de glicose pelas células, reduzindo seus níveis circulantes, e foi constatado que seu extrato melhorou em 30% essa captação quando utilizado na concentração de 100 µg/mL. O

controle positivo de teste foi a própria insulina, capaz de melhorar em 49% a captação de glicose pelas células (GRANADOS *et al.*, 2015).

O gênero *Jatropha* é caracterizado pela presença de diversos fitoquímicos, muitos dos quais foram identificados primeiramente em espécies deste grupo, como diversos diterpenos. São característicos deste gênero os seguintes grupos de metabólitos secundários: terpenoides (monoterpenos, sesquiterpenos, diterpenos e triterpenos), peptídeos cíclicos, lignoides (lignanas, neolignanas e sesquiliglanas), flavonoides, cumarinas, cumarinolignanas, alcaloides, entre outros menos presentes (CAVALCANTE; SANTOS; ALMEIDA, 2020).

## 2.2 *Jatropha mutabilis* (Pohl) Baill. e o flavonoide vitexina

*Jatropha mutabilis* (Pohl) Baill. (figura 1) é uma espécie monoica, endêmica do bioma caatinga, ocorrendo desde o Piauí até a Bahia, em áreas de caatinga hiperxerófila, sendo encontrada em terreno arenoso (SANTOS; MACHADO; LOPES, 2005). É conhecida popularmente como “pinhão-de-seda” e utilizada por comunidades locais como depurativo e para constipação intestinal. Poucos são os estudos publicados a respeito de seu potencial químico e farmacológico, no entanto, acredita-se que esta espécie seja uma fonte promissora do flavonoide vitexina, um marcador químico bastante presente no gênero *Jatropha* (COSTA *et al.*, 2020).

**Figura 1.** *Jatropha mutabilis* (Pohl) Baill.



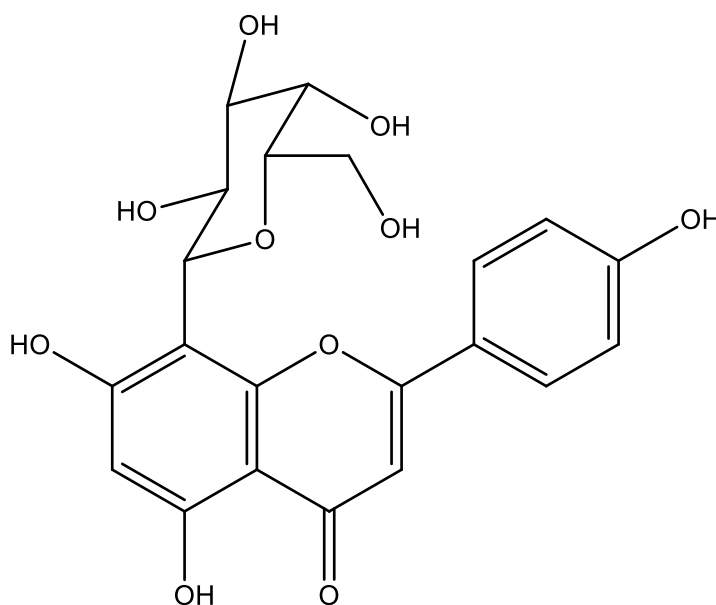
**Fonte:** autoria própria.

Esta espécie é caracterizada por ser um arbusto com tricomas glandulares curtamente estipitados, folhas semissuculentas com base arredondada, presença de inflorescências, flores estaminadas e pétalas obovais. Distingue-se das demais espécies de *Jatropha* da área por sua lâmina foliar orbicular inteira (SÁTIRO; ROQUE, 2008).

Entre os poucos estudos publicados com esta espécie, tem-se o trabalho da autoria de Costa e colaboradores (2020), onde foi desenvolvida uma metodologia por CLAE-DAD para quantificação de vitexina no extrato etanólico das suas folhas, bem como avaliou o efeito expectorante e antitussígeno do extrato (20, 102 e 510 mg/kg) e da vitexina isolada (0,2, 1 e 5 mg/kg). Os animais tratados com vitexina e com o extrato mostraram redução no número de tosse comparando o dia da seleção do animal e pós-tratamento (após 24 h). No entanto, não houve diferença significativa entre vitexina, o extrato de *J. mutabilis* e codeína (controle positivo do teste), pois todos mostraram efeito antitussígeno (COSTA *et al.*, 2020).

Vitexina (figura 2) é um flavonoide com baixa solubilidade em água, classificada com C-heterosídeo. É um glicosídeo de apigenina intensamente estudado para várias finalidades na área da saúde (HE *et al.*, 2016). Quimicamente, trata-se da 8-D-glucosil-4',5,7-trihidroflavona, ou ainda apigenina-8-C-glicosídeo.

**Figura 2.** Estrutura molecular da vitexina.



**Fonte:** autoria própria.

Em uma recente revisão publicada, Babaei e colaboradores (2020) constataram os efeitos biológicos de vitexina em doenças relacionadas ao estresse oxidativo. Vitexina provou ser um eficiente agente capaz de doar elétrons e agir como um bom sequestrador de radicais



livres. Apresenta melhor atividade antioxidante do que a apigenina, pois a presença do glicosídeo em C-8 na vitexina causa redução da entalpia de dissociação de sua ligação em comparação com a sua aglicona (PRAVEENA *et al.*, 2013).

A respeito de alguns dos efeitos de vitexina sobre doenças relacionadas ao estresse oxidativo, este flavonoide mostrou efeitos neuroprotetores dose-dependente contra lesão oxidativa induzida por hipóxia/reoxigenação, reduzindo, principalmente, as espécies reativas de oxigênio formadas. Mostrou, também, efeitos neuroprotetores significativos após lesão causada por hipóxia/isquemia, com redução do edema cerebral, da morte celular neuronal, do volume do infarto cerebral e da quebra da barreira hematoencefálica em modelos animais utilizando ratos (BABAEI *et al.*, 2020).

Vitexina (10 mg/kg, i.p.) foi capaz de inibir a dor associada à inflamação, pôde inibir 91% da resposta de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético, em ambas as fases do teste da formalina. Como o possível mecanismo, a vitexina poderia prevenir a redução dos níveis de glutathione (um antioxidante endógeno), o potencial de capacidade de redução férrica e a aumentar a capacidade de eliminação de radicais livres, inibir a produção de citocinas hiperalgênicas, como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, e IL-33, e aumentar os níveis de citocina anti-hiperalgêtica (IL-10) (BORGHI *et al.*, 2013).

Este fitoquímico também apresentou efeitos (6 mg/kg, i.v.) cardioprotetores, diminuiu a elevação do segmento ST do ECG (eletrocardiograma) e reduziu o tamanho do infarto do miocárdio induzido por isquemia/reperfusão em miocárdio em ratos. Também foi capaz de reduzir as atividades de LDH (lactato desidrogenase) e CK (creatinoquinase), importantes marcadores de infarto agudo do miocárdio, bem como aumentou a SOD (superóxido dismutase) no soro, outro importante antioxidante endógeno (DONG *et al.*, 2013).

A atividade antitumoral também tem sido reportada para vitexina em algumas linhagens de células neoplásicas, tais como: carcinoma mamário (linhagem MCF-7/T47D), onde a migração celular foi inibida na dose de 2  $\mu$ M; carcinoma oral (linhagem celular de câncer oral humano), onde vitexina foi capaz de inibir a viabilidade celular de maneira dependente de concentração; leucemia (linhagem U937), com  $IC_{50} = \sim 200,34 \mu$ M; tumor cerebral (linhagem PC12), com efeito na dose de 20  $\mu$ M; e câncer esofágico (linhagem EC-109), em que a vitexina exibiu inibição do crescimento tumoral dependente da dose e do tempo entre 5,0 e 80,0  $\mu$ M (MIAO *et al.*, 2016).

Vitexina também apresentou efeitos antiobesidade, onde foi capaz de reduzir o acúmulo de gotículas de lipídios, inibiu o acúmulo de triglicerídeos (KIM *et al.*, 2010). Em ratos hiperlipidêmicos induzidos por dieta rica em gordura, o efeito hipocolesterolêmico do extrato

de *Ficus carica* tunisiano enriquecido com vitexina foi comprovado (BELGUTH-HADRICHÉ *et al.*, 2016).

Sobre os efeitos entidiabéticos de vitexina administrada por via oral, esta reduziu significativamente a glicose sanguínea pós-prandial tanto em camundongos normoglicêmicos quanto em ratos diabéticos induzidos por sacarose, o que demonstra um papel potencial na síndrome metabólica. A  $\alpha$ -glucosidase é uma enzima chave na digestão de carboidratos e muitos estudos demonstram o efeito significativo inibitório de vitexina não somente sobre esta enzima, mas também sobre a  $\alpha$ -amilase (CHEN *et al.*, 2013; CHOO *et al.*, 2012).

O efeito antimicrobiano também já foi reportado para este fitoquímico, principalmente por conseguir inibir bactérias gram-negativas, como *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, apresentando, inclusive, potencial antibiofilme contra *Pseudomonas aeruginosa* (BASILE *et al.*, 1999; DAS *et al.*, 2016).

Em relação a toxicidade em células normais, vitexina não apresenta citotoxicidade ( $IC_{50} > 200 \mu\text{g/mL}$ ) *in vitro* (ROSA *et al.*, 2016). Estudos *in vivo* com o extrato das folhas de *Ficus deltoidea*, que contém altos níveis de vitexina e isovitexina, não apresentaram toxicidade aguda e subcrônica significativa, tampouco genotoxicidade (FARSI *et al.*, 2013).

Sobre sua biodisponibilidade, vitexina é pouco absorvida no trato gastrointestinal – certamente por conta da baixa solubilidade – é rapidamente removida do sangue e sua biodisponibilidade oral absoluta é muito baixa. A molécula é provavelmente desglicosilada em reações de fase I e é convertida em ácido 3-(4-hidroxifenil) propiônico nas etapas finais da biotransformação. É rápida e amplamente distribuída nos tecidos, sendo excretada principalmente pelos rins e pela bile (NINFALI *et al.*, 2017; XUE *et al.*, 2014).

A baixa solubilidade aquosa e baixa biodisponibilidade tem limitado a aplicação clínica deste flavonoide tão rico em atividades farmacológicas. Entretanto, a preparação de sistemas de *drug delivery* (DDS) tem ajudado a melhorar a solubilidade e a estabilidade de muitas moléculas sintéticas e naturais (GU *et al.*, 2017; LIMA *et al.*, 2011; MOHANTY; DAS; SAHOO, 2012).

Recentemente, as nanopartículas de vitexina aumentaram sua taxa de dissolução, mesmo a molécula sem tratamento tendo baixa solubilidade aquosa. As nanopartículas de vitexina foram preparadas combinando as abordagens de precipitação antissolvente (ASP) e homogeneização de alta pressão (HPH) seguida de liofilização. Os autores constataram que a taxa de dissolução das nanopartículas de vitexina foi significativamente maior do que a do flavonoide sem processamento. Nos primeiros 5 min do teste de dissolução já era possível observar grande diferença entre solubilização da vitexina nanoparticulada (93,94%

solubilizada) e a vitexina sem tratamento (16,85% solubilizada) (GU *et al.*, 2017). A taxa de dissolução acelerada das nanopartículas de vitexina pode ser explicada principalmente pela redução do tamanho da partícula, resultando em um aumento significativo na área de superfície específica (KESISOGLOU; PANMAI; WU, 2007).

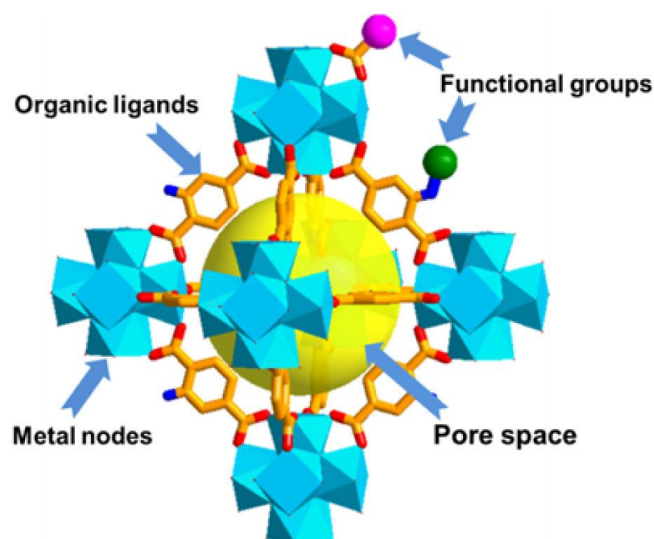
Atualmente, as novas tecnologias de produção de excipientes são realizadas para melhorar a liberação, dissolução e absorção de drogas de baixa solubilidade. A tecnologia farmacêutica moderna também requer a verificação do estado físico do excipiente, que é tão importante tanto na fase de fabricação como no controle da liberação do princípio ativo, com o objetivo de melhorar a biodisponibilidade e, por conseguinte, a eficácia e tolerabilidade do fármaco (GARCÍA-ARIETA, 2014). Como exemplos dessas tecnologias destacam-se: pró-fármacos, lipossomas, biopolímeros, nanopartículas, ciclodextrinas e, mais recentemente, as redes metalorgânicas ou redes de coordenação organometálicas, do inglês *Metal Organic Frameworks* (MOFs) (FURUKAWA *et al.*, 2013).

### 2.3 Redes Organometálicas de Coordenação (MOFs)

Nas últimas décadas houve um crescimento explosivo na preparação, caracterização e estudo das redes organometálicas de coordenação (MOFs). A IUPAC define que uma unidade de coordenação corresponde a uma molécula iônica ou neutra, composta por um átomo central, geralmente um metal, ao qual está ligada uma matriz em torno de átomos ou grupos de átomos, cada um destes denominados *linkers* (ligantes). Ou seja, estes materiais são construídos juntando unidades de ligação secundária, contendo metais, com ligantes orgânicos, através de ligações coordenadas fortes (FURUKAWA *et al.*, 2013).

As MOFs são consideradas polímeros porosos de coordenação e vários são os metais possíveis de serem utilizados na síntese desses materiais, tais como cobre, ferro, titânio, molibdênio, níquel, zinco, cobalto, magnésio, manganês, entre outros. A associação do *linker* com o metal denomina-se “bloco de construção” e são esses blocos que garantem grande parte das características físicas e funcionalidades da MOF como a forma, o tamanho dos poros e a morfologia dos cristais (DOONAN, C. *et al.*, 2017; FURUKAWA *et al.*, 2013; JIAO *et al.*, 2019). A figura 3 mostra a representação esquemática geral de uma MOF com indicação de seus elementos (espaço do poro, nodos dos metais, ligantes orgânicos e seus grupos funcionais).

**Figura 3.** Representação esquemática de uma MOF.



**Fonte:** Jiao e colaboradores (2019).

### 2.3.1 Métodos de obtenção e principais aplicações das MOFs

As MOFs podem ser sintetizadas de diferentes formas, como explica Safaei e colaboradores (2019) em sua revisão. Uma das formas de sintetizar MOF é pelo *método de difusão*, que se subdivide em difusão líquida por solvente onde os reagentes são separados por uma camada de solvente imiscível, e difusão por barreiras físicas de mergulho (SAFAEI *et al.*, 2019).

Outro método bastante comum para síntese de MOF é o *hidro(solvo)térmico*. A partir desta metodologia, as MOFs são sintetizadas a partir dos seus precursores solúveis. Esta técnica foi usada inicialmente para síntese de zeólitos e, posteriormente, adaptada para obtenção de materiais MOFs (SHI *et al.*, 2004). Esses fascinantes materiais podem ser sintetizados, também, por métodos usando *micro-ondas*, no entanto, sem muito sucesso e regularidade para produção de MOFs cristalinas. Entretanto, é considerado um método essencial para síntese em alta velocidade (poucas horas) e com excelente controle do tamanho das partículas (NI; MASEL, 2006).

As técnicas mais utilizadas para produção de MOFs em escala industrial são, sem dúvida, a partir de *métodos eletroquímicos*. Alguns dos benefícios deste método incluem evitar ânions, como nitratos de sais de metal, temperaturas de reação mais baixas e síntese extremamente rápida em comparação com a síntese solvotérmica. Os métodos eletroquímicos permitem criação de mais parâmetros para ajuste fino devido ao ajuste simples da voltagem ou à imposição de sinais particulares, como os pulsos (MUELLER *et al.*, 2006).

*Métodos mecanoquímicos* também podem ser empregados na síntese de MOFs. Uma transformação química é precedida pela quebra mecânica das ligações intramoleculares na síntese mecanoquímica e existem várias razões para se interessar pela síntese de MOF que é ativada mecanicamente, como as questões ambientais, pois há possibilidade da não utilização de solventes orgânicos nos processos sintéticos (KAUPP, 2009).

Por fim, dentre os métodos utilizados na síntese de MOFs, o *método sonoquímico* também é utilizado. A sonoquímica está relacionada à química que ocorre com o uso de ultrassom de alta energia em uma mistura de reação. Na ciência das MOFs, o objetivo principal da síntese sonoquímica é projetar um método que seja rápido, ecológico, eficiente em energia, fácil de usar e que possa ser aplicado à temperatura ambiente. Há um interesse especial por parte da indústria nesse método de preparação de MOFs devido a possibilidade do processo ocorrer de forma rápida (BANG; SUSLICK, 2010).

As MOFs podem ter tamanhos de poros que variam de micro porosos a macro porosos. Essa característica fez com que esses materiais tivessem a capacidade de acomodar diversos tipos de substâncias, tais como nanopartículas, complexos metálicos, corantes orgânicos, polioxometalatos, polímeros e pequenas enzimas. Outro fato que muito corrobora para a versatilidade de seu uso em diversas áreas é a grande área de superfície das MOFs, a qual pode variar de 1000 a 10.000 m<sup>2</sup>/g (JIAO *et al.*, 2019).

Além disso, as MOFs apresentam algumas características que dependem, basicamente, dos seus blocos de construção. Essas características determinam em grande parte as propriedades de uma MOF, tais como cristalinidade bem definida, elevada estabilidade térmica e química, e biodegradabilidade intrínseca. Esta última característica é muito requerida quando a MOF será destinada ao transporte de moléculas terapêuticas (FANG *et al.*, 2015; VASCONCELOS *et al.*, 2012).

Estes materiais possuem as mais variadas funcionalidades e com aplicações em diversas áreas, tais como: adsorção de substâncias, membranas de troca, catálise, separação e armazenamento de gases, e, mais recentemente, como componentes de *Drug Delivery System* (DDS), também conhecidos como sistemas de liberação de fármaco (FURUKAWA *et al.*, 2013).

As MOFs são amplamente estudadas e empregadas como adsorventes em soluções aquosas de uma gama enorme de compostos, dos quais pode-se citar: compostos biológicos como norepinefrina, epinefrina e dopamina (HE; YU; LI, 2018); antibióticos como oxitetraciclina, tetraciclina e ciprofloxacino (LI *et al.*, 2019); e compostos provenientes de poluição tóxica (SUN *et al.*, 2019).

Uma outra grande aplicação das MOFs reside do fato de serem bons adsorventes de gases e vapores. Atualmente, atenção especial tem sido dada à eliminação de poluentes ambientais por um grande número de pesquisadores devido à importância crucial das questões ambientais. Um dos fenômenos mais envolvidos nas mudanças climáticas globais, principalmente nas últimas décadas, é a emissão de gases de efeito estufa (GEF), sérios vilões responsáveis pelo aumento da temperatura do planeta terra (SAFAEI *et al.*, 2019). Como exemplo, pode-se citar o trabalho de Yang e colaboradores (2018), que projetaram e criaram um novo material (denominado ZU-66), que foi capaz de separar seletivamente gás carbônico em misturas de CO<sub>2</sub> com CH<sub>4</sub> e CO<sub>2</sub> com N<sub>2</sub> (YANG *et al.*, 2019). Resultados semelhantes foram conseguidos a partir da utilização da MOF MIL-101 para o ácido sulfídrico (H<sub>2</sub>S) (ALIVAND *et al.*, 2019).

Mais uma aplicação bastante notável das MOFs é a possibilidade de utilização em catálise. Um método normal para aumentar a estabilidade das substâncias, bem como sua atividade catalítica, é incorporar as nanopartículas cataliticamente ativas, mas instáveis, dentro dos poros MOFs (CHOI; OH, 2019).

MOFs podem ser úteis em diversos tipos de catálise, tais como: fotocatálise, como descrito para produção de gás hidrogênio (H<sub>2</sub>) usando a MOF MIL-125 (BIBI *et al.*, 2019); eletrocatalise (CAO *et al.*, 2019; ZHU *et al.*, 2019) e biocatálise (BAEK *et al.*, 2018; HE *et al.*, 2019).

Devido à sua capacidade de detecção rápida, econômica e sensível, uma atenção significativa tem sido dada aos materiais MOFs aplicados como sensores. Existe possibilidade de aplicação de MOFs como sensores do tipo eletroquímico (ZHANG *et al.*, 2019), fotoeletroquímico (QU; YAN, 2019) e ainda como biosensor (ZHANG *et al.*, 2018).

MOFs também podem ser utilizados para armazenamento de carga eletroquímica, como baterias (CHU *et al.*, 2019), supercapacitores (LI *et al.*, 2018) e células de combustível (BUNZEN *et al.*, 2019).

As notáveis propriedades intrínsecas das nanoMOFs permitem possíveis aplicações como veículos de entrega de agentes terapêuticos e gases bioativos. Dessa forma, MOFs tem, ainda, a possibilidade de serem utilizadas como carreadores de fármacos em sistemas de *drug delivery* (PARK *et al.*, 2017).

Horcajada e colaboradores (2006) utilizaram os Materiais do Instituto Lavoisier (MIL) como *linkers*, juntamente com o cromo como metal e obtiveram as MOFs MIL-100 e MIL-101. Este trabalho mostrou, pela primeira vez, que as MOFs tinham potencial de utilização na entrega de fármacos, tendo o ibuprofeno como droga teste. Os experimentos comprovaram a

liberação prolongada do ibuprofeno para ambas as MOFs, onde a MIL-100 liberou 100% do fármaco adsorvido em 3 dias, e a MIL-101 em 6 dias (HORCAJADA *et al.*, 2006).

Muitos são os exemplos semelhantes ao anteriormente citado pelo fato de a pesquisa com sistemas de liberação de fármacos ser hoje um campo em ascensão. Com o objetivo de melhorar a entrega, solubilidade e liberação meticulosa do medicamento em um local preciso, Javanbakht e colaboradores (2019) projetaram um composto de óxido de grafeno (GO) com biopolímero de carboximetilcelulose (CMC) e estrutura organometálica à base de zinco (MOF-5). Doxorrubicina, um fármaco antineoplásico, foi incorporado a estrutura sintetizada e teve sua taxa de carregamento e sua liberação determinados. O sistema DOX@CMC/MOF-5/GO exibiu citotoxicidade para células neoplásicas acima dos valores para doxorrubicina isolada (JAVANBAKHT; POORESMAEIL; NAMAZI, 2019).

Além da proposta de melhorar a biodisponibilidade de moléculas utilizadas nos tratamentos de diversas doenças, esses sistemas de *drug delivery* têm como principal objetivo o de diminuir efeitos tóxicos de fármacos já utilizados, principalmente por reduzir o efeito *burst* de liberação (efeito de liberação inicial) e, com isso, melhorar a qualidade de vida das pessoas que necessitam desses tratamentos (CUNHA, 2009). Ao longo dos últimos anos várias MOFs vem sendo investigadas para aplicações na incorporação e liberação de diversos fármacos, visando obter transportadores que apresentem pouca toxicidade no organismo e boa biocompatibilidade (FANG *et al.*, 2015; RODRIGUES *et al.*, 2012).

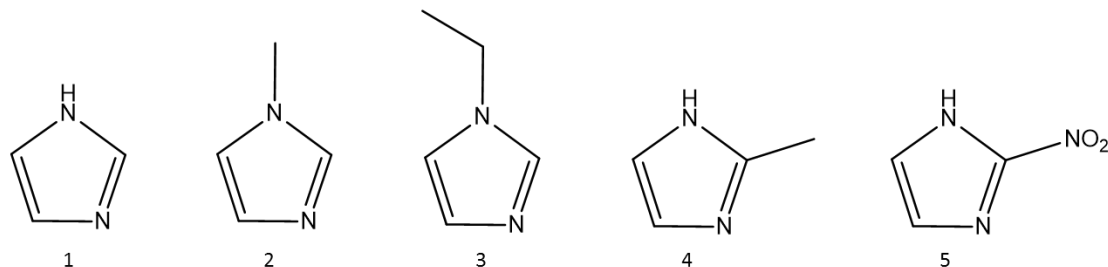
### 2.3.2 Zeolitic Imidazolate Framework-8 (ZIF-8)

Redes de imidazolato zeolítico, do inglês *Zeolitic Imidazolate Framework* (ZIF), são materiais cristalinos com poros bem ordenados e definidos, que possuem alta área superficial, capacidades de adsorção específicas e frequentemente exibem alta estabilidade térmica, hidrotérmica e química (ŞAHIN; TOPUZ; KALIPÇILAR, 2018). Sua excepcional estabilidade térmica permite inúmeras aplicações para estes compostos.

ZIFs exibem uma estrutura cristalina porosa com átomos de metal ligados através de átomos de N por imidazolato ditópico. O ângulo de ligação Metal-Imidazolato-Metal é de 145°, coincidindo com o ângulo Si-O-Si comumente encontrado nos zeólitos. Os íons metálicos que são comumente usados para a síntese de ZIF são  $Zn^{2+}$  e  $Co^{2+}$ , no entanto existem muitos tipos de ligantes do tipo imidazol, tais como o próprio imidazol (IM), 1-metilimidazol (mIM), 1-etilimidazol (eIM), 2-nitroimidazol (nIM) e 2-metilimidazol (2-MeIM), ambos adequados para

síntese de ZIFs (BANERJEE *et al.*, 2009; NORDIN *et al.*, 2014). A figura 4 mostra a estrutura química dos imidazolatos mais usados para a construção de ZIFs.

**Figura 4.** Estrutura química de imidazolatos.



Legenda: 1) imidazol; 2) 1-metilimidazol; 3) 1-etilimidazol; 4) 2-metilimidazol; 5) 2-nitroimidazol.

**Fonte:** autoria própria.

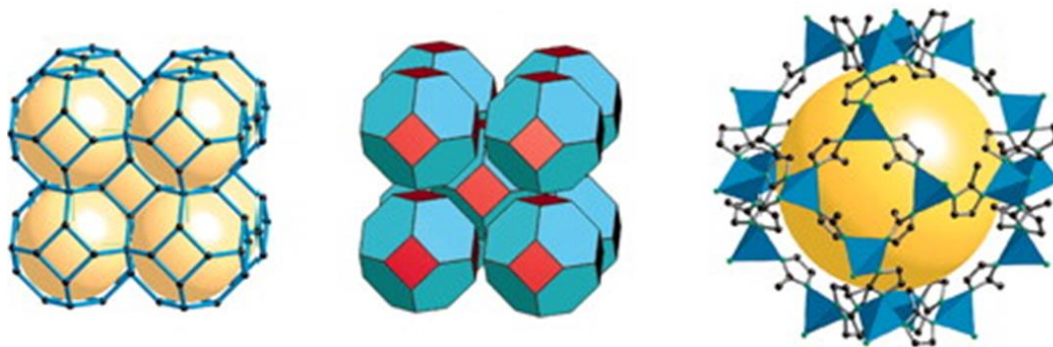
As ZIFs podem ser sintetizadas usando diferentes rotas, como o processo solvotérmico, o processo solvotérmico assistido por micro-ondas e a síntese aquosa à temperatura ambiente, sendo o método solvotérmico o mais utilizado (BANERJEE *et al.*, 2009; HAYASHI *et al.*, 2007).

Recentes estudos no campo de ciências de materiais demonstram que as ZIFs possuem muitas vantagens em relação a outras MOFs. Nesse contexto, destaca-se a ZIF-8, que possui uma estrutura estabilizada devido às pontes realizadas entre o 2-metilimidazol e o zinco tetraédrico. Considerando-se que o zinco é o segundo metal mais abundante no organismo humano e o grupo imidazol é encontrado no aminoácido histidina esta, provavelmente, é uma das explicações para a boa biocompatibilidade da ZIF-8 (ZHUANG *et al.*, 2014).

Park e colaboradores (2006) foram os primeiros pesquisadores a sintetizar ZIF-8, juntamente com mais 11 diferentes ZIFs a base de zinco e cobalto, a partir da copolimerização do metal com o imidazolato. Neste estudo foi demonstrada a alta área superficial, alta estabilidade térmica (até 550° C), bem como notável resistência a água alcalina fervente e a solventes orgânicos. O diâmetro dos seus poros foi determinado (1,16 nm), bem como o volume do poro (0,663 cm<sup>3</sup>/g) e a área de superfície (1,947 m<sup>2</sup>/g) (PARK *et al.*, 2006). Entretanto, os seus poros podem ser de difícil acesso para moléculas grandes, pois a entrada ocorre por uma espécie de “janela”, que são os seus espaços interarticulares, de tamanho médio 3,4 Å. Este fato pode dificultar o carregamento de moléculas de maior massa molecular (PHAN *et al.*, 2010). A figura 5 mostra uma representação da ZIF-8.



**Figura 5.** Representação esquemática da ZIF-8.



**Fonte:** adaptado de Park e colaboradores (2006).

Partindo dessa perspectiva, as propriedades físicas da ZIF-8 têm sido exploradas para aplicações como catálise, adsorção de gases e em técnicas de detecção (MIRALDA *et al.*, 2012). As dimensões de seus poros (tamanho manométrico), bem como o comportamento de dissolução responsivo ao pH motivaram a investigação dessa MOF para aplicações biomédicas, especialmente para entrega de fármacos para o tratamento de diversos tipos de câncer. Diversos grupos de pesquisa demonstraram com sucesso a alta capacidade de carga da ZIF-8, não só com moléculas pequenas, mas com biomoléculas também, dentro da estrutura molecular da rede organometálica (KUMAR *et al.*, 2016; ZHENG *et al.*, 2015).

Como exemplo da utilização da ZIF-8 como carreador eficiente de fármaco, pode-se citar o trabalho de Cheng e colaboradores (2019), que na tentativa de reduzir ou controlar melhor os efeitos tóxicos da doxorrubicina (DOX), um fármaco antineoplásico utilizado no tratamento de carcinoma hepatocelular, produziram um sistema de liberação a base de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -ZIF-8 para a entrega do fármaco. A liberação do fármaco a partir do sistema foi avaliada em tampão fosfato (pH 7,4) e o efeito citotóxico do sistema  $\text{DOX}@Fe_3O_4$ -ZIF-8 foi avaliado em linhagem MHCC97H de hepatocarcinoma, constatado por citometria de fluxo e microscopia confocal.

A curva de liberação cumulativa de DOX mostrou um padrão de liberação lenta e sustentada ao longo do tempo, com liberação em torno de 80% em 50 h de experimento. Os resultados do ensaio de citotoxicidade mostraram que a MOF isolada ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -ZIF-8) não foi tóxica para as células MHCC97H, mas o sistema  $\text{DOX}@Fe_3O_4$ -ZIF-8 apresentou efeito inibidor efetivo na viabilidade celular. Em conclusão, com base na capacidade não tóxica e de alta carga de fármaco no sistema,  $\text{DOX}@Fe_3O_4$ -ZIF-8 (0,6 a 9,6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) apresentou efeitos aumentados nas células cancerosas em comparação com a DOX livre, indicando seu potencial para a quimioterapia do hepatocarcinoma (CHENG *et al.*, 2019).

ZIF-8 também foi utilizada para a veiculação e entrega de 6-mercaptopurina (6-MP), um fármaco antineoplásico utilizado em casos de leucemia, de acordo com o trabalho de Kaur e colaboradores (2017). A ZIF-8 foi sintetizada em temperatura ambiente e em meio aquoso, juntamente com a 6-MP, a qual foi incorporada por metodologia *in situ* durante a síntese da MOF. O estudo de liberação revelou que 6-MP é liberada mais rapidamente em pH 5,0, com concentração de aproximadamente 1400 µg/mL em 8 dias, do que em pH 7,4, com concentração de aproximadamente 1000 µg/mL no mesmo período de estudo. Os autores associaram a liberação mais rápida em pH mais baixo devido a decomposição da estrutura da ZIF-8, que naturalmente ocorre em meios mais ácidos. Os autores afirmam o potencial da ZIF-8 para ser usada como um carreador para entrega controlada de 6-MP contra células cancerosas (KAUR *et al.*, 2017).

Saindo da cancerologia e entrando na microbiologia, ZIF-8 também foi investigada como carreador para nanopartículas de prata e teve seu efeito antimicrobiano analisado por Zhang e colaboradores (2019). O desenvolvimento de nanomateriais antimicrobianos é uma das estratégias mais atraentes para a eliminação de um dos principais agentes ameaçadores da saúde pública. Neste trabalho, desenvolveu-se um método simples de redução e impregnação de ZIF-8 com prata, gerando o sistema Ag/H-ZIF-8. O sistema teve sua atividade antimicrobiana investigada contra *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* e *Escherichia coli* pelo método de microdiluição em caldo. Sua biocompatibilidade foi analisada por teste de citotoxicidade em células hepáticas epiteliais. O nanocompósito Ag/H-ZIF-8 resultante mostrou atividade antibacteriana significativamente aumentadas em comparação com as nanopartículas de ZIF-8 ou Ag individuais. Além disso, o composto é biocompatível, porque nenhuma toxicidade foi observada em células epiteliais hepáticas. Este estudo oferece uma nova abordagem sob a ótica de nanomateriais antimicrobianos híbridos e possui grande potencial de utilização na prática (ZHANG *et al.*, 2019).

A biocompatibilidade é um dos principais requisitos de um material a ser considerado para aplicações biomédicas (WIEGAND; HIPLER, 2008). A biocompatibilidade pode ser definida como a capacidade de um material para realizar sua funcionalidade programada (por exemplo, administração de drogas dentro do corpo humano) sem afetar adversamente o tecido circundante ou alterar a homeostase (WILLIAMS, 2008). O aspecto principal associado a biocompatibilidade é a natureza da interação entre o material e as células humanas e seus efeitos resultantes. Várias características de entidades inorgânicas e biológicas precisam ser cuidadosamente consideradas, por exemplo, propriedades da sua superfície, hidrofobicidade,

adição/dessorção de proteínas, fagocitose, entre outras (YOSHIOKA; HIGASHISAKA; TSUTSUMI, 2016).

Observando bem essa ótica da compatibilidade biológica de novos materiais, Hoop e colaboradores (2018), tendo em vista o fato da ZIF-8 ser uma MOF com grandes possibilidades de aplicações na área biomédica, investigaram a sua biocompatibilidade. Para isso, seis linhagens celulares (rim, pele, mama, sangue, ossos e tecido conectivo) foram utilizadas e a ZIF-8 foi testada em concentrações de 5 a 100 µg/mL.

Os resultados revelam que o limite da ausência de toxicidade relativa da ZIF-8 é de 30 µg/mL, sugerindo que essa concentração é o limiar da toxicidade. Sendo assim os autores indicam que esta MOF é biocompatível em concentrações inferiores a 30 µg/mL. A sua toxicidade em doses acima deste limiar está associada a liberação dos íons zinco que causam danos mitocondriais e geração de espécies reativas de oxigênio. Este efeito adverso é responsável pela parada do ciclo celular na fase G2/M devido a danos irreversíveis ao DNA, em última análise, iniciando as vias de apoptose celular. O estudo estabelece uma compreensão clara da interação de ZIF-8 e seus constituintes com várias linhagens celulares e destaca os importantes fatores de biocompatibilidade que devem ser considerados para futuros testes *in vivo* (HOOP *et al.*, 2018).

#### **2.4 Técnicas de caracterização de insumos farmacêuticos**

A análise e a caracterização de materiais permitem a seleção adequada dos componentes de uma possível formulação com finalidade terapêutica. Cada molécula possui suas características físico-químicas, as quais devem ser estudadas para que se possa prever o comportamento desta quando reunida a outras substâncias em uma formulação. São exemplos de características físico-químicas passíveis de análise no momento dos estudos de pré-formulação: ponto de fusão, densidade, solubilidade, velocidade de dissolução, cristalinidade, aspecto, estabilidade térmica, estrutura molecular, dentre outras (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013; MAXIMIANO *et al.*, 2010).

A partir da caracterização físico-química, é possível obter informações que auxiliam no momento do desenvolvimento farmacotécnico de uma formulação. As propriedades físico-químicas dos fármacos (ou candidatos a fármacos) podem afetar diversos aspectos em uma formulação, tais como a biodisponibilidade, a velocidade de dissolução e a estabilidade (MAXIMIANO *et al.*, 2010; SCHAFFAZICK *et al.*, 2003).

Muitas vezes é possível estabelecer a compatibilidade de insumos farmacêuticos ativos e inativos a partir de testes de caracterização, como as análises térmicas realizadas por termogravimetria e calorimetria exploratória diferencial, além de nos dar informações sobre a pureza do composto e seu ponto de fusão, caso seja um sólido. A ressonância magnética nuclear, a partir de sinais observados em espectros de hidrogênio e carbono, nos direciona por caminhos para que se consiga determinar a estrutura química da molécula. A espectrometria de massas, através de um espectro obtido experimentalmente, nos informa a massa do composto, algumas vezes com alta precisão. Já a espectroscopia de infravermelho nos dá informações acerca dos grupos funcionais existentes na molécula e a difratometria por raios-X nos informa sobre a cristalinidade do composto em estudo. Essas são algumas técnicas de caracterização amplamente utilizadas para fármacos e candidatos a fármacos (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013; MORAES *et al.*, 2007; PAVIA *et al.*, 2010).

#### 2.4.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

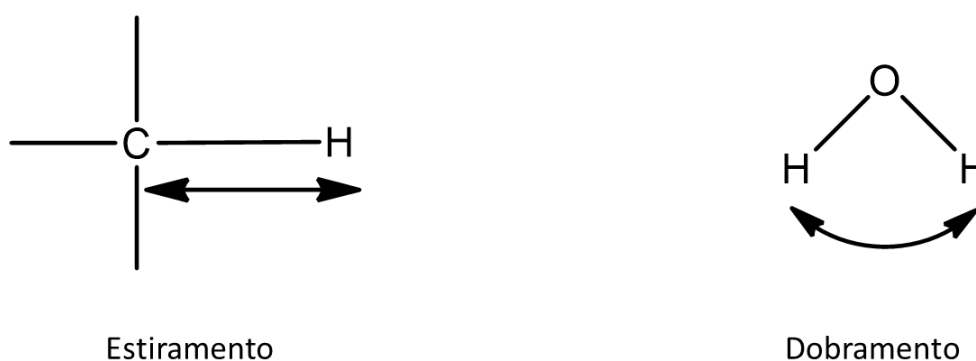
Quase todos os compostos que tenham ligações covalentes, sejam orgânicos ou inorgânicos, absorvem várias frequências da radiação eletromagnética na região do infravermelho do espectro eletromagnético. Essa região envolve comprimentos de onda maiores do que aqueles associados à luz visível, que vão de aproximadamente 400 a 800 nm. Na química, interessa-nos a região vibracional do infravermelho, que inclui radiação com comprimentos de onda ( $\lambda$ ) entre 2,5  $\mu\text{m}$  e 25  $\mu\text{m}$ . No entanto, a maior parte dos químicos e, por consequência, de referências, refere-se a radiação na região do infravermelho vibracional do espectro eletromagnético em termos de uma unidade chamada número de onda, ao invés de comprimento de onda, sendo expressões em centímetros recíprocos ( $\text{cm}^{-1}$ ), que vai de 4000 a 400 (PAVIA *et al.*, 2010).

De uma maneira resumida, o que se mede nesta análise é a fração da energia transmitida em relação à incidente em determinado número de onda. O princípio da técnica baseia-se na interação da radiação eletromagnética com o material que está sendo analisado. Quando a luz de uma fonte de infravermelho incide sobre uma substância, o campo elétrico oscilante associado interage com ligações químicas, fazendo que elas absorvam energia em frequências ressonantes, o que resulta em vibrações. Essas vibrações se manifestam de diversas formas, sendo características de cada grupo funcional (BUREAU; COZZOLINO; CLARK, 2019). Diversos estudos revelam que esta é considerada uma boa técnica para verificar mudanças na

estrutura química de substâncias, uma vez que cada grupo funcional transmite a energia em um número de onda específico (EVORA *et al.*, 2002).

Os tipos mais simples, ou modos, de movimento vibracional em uma molécula, que são ativos no infravermelho e que dão origem a absorções, são os modos dobramento e estiramento. O estiramento é o movimento de “alongamento e encurtamento” da ligação química. Já o dobramento, é o movimento de abertura e fechamento da angulação entre as ligações. A figura 6 mostra uma representação de como essas vibrações ocorrem na molécula (BUREAU; COZZOLINO; CLARK, 2019; PAVIA *et al.*, 2010).

**Figura 6.** Exemplo de dobramento e estiramento.



**Fonte:** Adaptado de Paiva e colaboradores (2010).

Para extrair informações estruturais do espectro de infravermelho, é necessário que o analista esteja familiarizado com as frequências que os vários grupos funcionais absorvem. Pode-se consultar tabelas de correlação no infravermelho que oferecem o máximo de informação conhecida sobre onde os vários grupos funcionais absorvem (SILVERSTEIN *et al.*, 2019).

#### 2.4.2 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A RMN é um método espectroscópico ainda mais importante para o químico orgânico do que a espectroscopia no infravermelho, no que diz respeito a elucidação estrutural do composto. Vários núcleos podem ser estudados pelas técnicas de RMN, mas os mais comumente disponíveis são hidrogênio ( $^1\text{H}$ ) e carbono ( $^{13}\text{C}$ ) (PAVIA *et al.*, 2015).

Enquanto o FT-IR revela os tipos de grupos funcionais presentes na molécula, a RMN oferece informações sobre o número de átomos magneticamente distintos do isótopo estudado. Por exemplo, quando se estudam os núcleos de hidrogênio (prótons), é possível determinar o

número de cada um dos diferentes tipos de prótons não equivalentes, assim como obter informações a respeito da natureza do ambiente imediato de cada tipo. É possível obter informações semelhantes a respeito dos núcleos de carbono também (SILVERSTEIN *et al.*, 2019).

O fenômeno de ressonância magnética nuclear ocorre quando dois núcleos alinhados com um campo aplicado são induzidos a absorver energia e a mudar a orientação de *spin* em relação ao campo aplicado. A absorção de energia é um processo quantizado, e a energia absorvida deve ser igual à diferença de energia entre os dois estados envolvidos. Quanto mais forte for o campo magnético aplicado, maior será a diferença de energia entre os estados de *spin* possíveis (KAISER, 2000).

Os parâmetros tradicionalmente medidos com a finalidade de determinação estrutural são: o deslocamento químico ( $\delta$ ), que informa sobre o ambiente eletrônico em que os núcleos se encontram; e a constante de acoplamento escalar ( $J$ ), que fornece informações geométricas. Quando estas informações, obtidas em experimentos unidimensionais, não são suficientes para elucidar a estrutura, recorre-se a experimentos bidimensionais homo e heteronucleares, que permitem obter a conectividade entre os núcleos e que fornecem informações espaciais da molécula. Este conjunto de dados, em muitos casos, permite a determinação da estrutura tridimensional do composto em estudo (BRETON; REYNOLDS, 2013; KWAN; HUANG, 2008).

Assim como existem tabelas que podem ser consultadas para verificar os padrões de absorções no FT-IR, também existem tabelas de deslocamentos químicos para  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , em escala expressa em ppm (PAVIA *et al.*, 2015).

#### 2.4.3 Análises térmicas: termogravimetria (TG), análise térmica diferencial (DTA) e calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As técnicas de TG, DTA e DSC são imprescindíveis para que seja realizada a caracterização térmica de qualquer insumo farmacêutico, seja ativo ou não. Essas técnicas termoanalíticas apresentam inúmeras vantagens nos estudos de interação entre princípio ativo e excipientes, estudo da cinética de degradação e estabilidade de formas farmacêuticas, entre outras aplicações. Embora não substituam os testes de estabilidade convencionais, as técnicas termoanalíticas mostram-se extremamente úteis em estudos de estabilidade, possibilitando a escolha das formulações mais estáveis com extrema rapidez, fator desejável especialmente para a indústria farmacêutica (BAZZO; SILVA, 2005).

As técnicas termoanalíticas apresentam grandes possibilidades de usos e são adotadas em análises de diversas áreas de conhecimento. Uma das vantagens é o fato de estarem disponíveis em instrumentos controlados por microprocessadores, capazes de fornecer informações quanto ao comportamento térmico dos materiais de forma precisa e em um tempo relativamente curto (OCHOCKA; WESOŁOWSKI; LAMPARCZYK, 1990; WESOŁOWSKI; ERECIŃSKA, 1998).

A partir das técnicas termoanalíticas podem ser obtidas informações importantes de interesse farmacêutico, como a pureza do composto, grau de hidratação, informações de compatibilidades, termoestabilidade, cinética de decomposição e identidade (GIL, 2010).

Na análise termogravimétrica (TGA), também conhecida como termogravimetria, a amostra é posta em uma termobalança e submetida a uma atmosfera controlada, onde verifica-se a variação da massa de uma amostra, resultante de uma transformação física (sublimação, evaporação, condensação) ou química (degradação, decomposição, oxidação) em função do tempo ou da temperatura. Esta análise informa dados como a temperatura onde se inicia a degradação do material e onde termina, sendo um dado essencial no controle de processos industriais e que revela informações sobre a estabilidade térmica da substância (CONI; PODESTÀ; CATONE, 2004).

Na DTA avalia-se a variação de temperatura de uma amostra perante um padrão referente inerte (estanho ou índio metálico). As variações de temperatura correspondem a processos exotérmicos (reações de decomposição) ou endotérmicos (transição de estados físicos). As curvas DTA apresentam registros de  $\Delta T$  em função da temperatura (T) ou do tempo (t). Os picos endotérmicos são descendentes e os exotérmicos são ascendentes, e as áreas sob os picos representam a magnitude das energias envolvidas nas reações químicas e processos físicos (GIL, 2010).

Na técnica DSC não se mede a diferença de temperatura, mas sim a diferença de energia que é fornecida ao composto em análise em comparação a um padrão inerte. Nas curvas de DSC é possível observar fenômenos químicos (quimiossorção, dessolvatação, desidratação, decomposição, degradação oxidativa, reações de estado sólido, polimerização, reações catalíticas, entre outras) e fenômenos físicos (transição vítrea, fusão, ebulição, sublimação, adsorção, dessorção, transição cristal líquida, transição cristalina e capacidade calorífica) (GIL, 2010; MOTHÉ, 2009).

#### 2.4.4 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A microscopia eletrônica de varredura é utilizada em várias áreas do conhecimento, incluindo as ciências farmacêuticas e dos materiais. O uso desta técnica vem se tornando mais frequente por fornecer informações com grande riqueza de detalhes, apresentando aumentos que podem chegar até 300.000 vezes. A imagem eletrônica de varredura é formada pela incidência de um feixe de elétrons no material a ser analisado, sob condições de vácuo. A metalização do material com ouro atômico se faz necessária antes da análise propriamente dita, para facilitar a passagem dos elétrons pelo analito. A interação entre a amostra e os elétrons resulta na emissão de uma série de radiações, que são detectadas e utilizadas para a formação das imagens de alta resolução para então serem fotografadas (STORPIRTIS *et al.*, 2011; DUARTE *et al.*, 2003).

A imagem obtida por MEV fornece detalhes da superfície do material em análise em tons de cinza. Os tons mais claros podem representar as faces do analito orientadas para o detector ou suas bordas, bem como defeitos da metalização. A resolução obtida em imagens de MEV corresponde ao diâmetro do feixe de elétrons incidente, o que pode variar de acordo com as especificações do equipamento utilizado na análise. Outro condicionante de resolução para a imagem de MEV são as condições de calibração do aparelho, tal como a intensidade da corrente e condições de vácuo (DUARTE *et al.*, 2003).

A principal diferença entre a MEV e a microscopia óptica é o fato desta última usar a luz para geração das imagens. Diversas são as vantagens da MEV em relação a microscopia óptica, mas a principal delas é a resolução das imagens obtidas, bem como o maior aumento, levando em consideração que um microscópio óptico comum trabalha com aumento de até mil vezes, somente (SOARES-SOBRINHO, 2009).

#### 2.4.5 Difratometria de Raios-X (DRX)

A difração de raios X é uma das principais técnicas de caracterização estrutural de materiais cristalinos, onde além de muito eficiente é também uma técnica não destrutiva. A difração ocorre quando a luz é espalhada por uma matriz periódica com ordem de longo alcance, produzindo interferência construtiva em ângulos específicos. Os átomos em um cristal são periodicamente dispostos, portanto, difratam a luz. O comprimento de onda do raio-X é semelhante à distância entre os átomos. As técnicas de difração de raios-X em pó usam esse princípio para elucidar a natureza cristalina dos materiais. O espalhamento dos raios-X dos átomos produz um padrão de difração que contém informações sobre o arranjo atômico no cristal. Materiais amorfos como o vidro não têm matriz periódica com ordem de longo alcance,



portanto; eles não produzem nenhum pico significativo no padrão de difração (CHAUHAN, 2014).

Quando o raio-X cai sobre um cristal, ele difrata em um padrão característico de sua estrutura. Na difração de raios-X em pó, o padrão de difração é obtido a partir de um pó do material, ao invés de um cristal individual. A difração de pó é frequentemente mais fácil e conveniente do que a difração de cristal único, pois não requer cristais individuais. Pode-se obter informações relacionadas ao grau de cristalinidade, análise quantitativa das fases nos sólidos polimórficos, determinação da forma e tamanho do cristalito, e em alguns casos, determinar parâmetros da célula unitária, grupo espacial e estrutura molecular. No entanto, através da DRX de monocristal é possível determinar a estrutura de moléculas em um cristal, fornecendo informações fundamentais sobre o sólido polimórfico, como por exemplo, a demonstração de estruturas não equivalentes nas redes cristalinas. Um padrão de difração representa a intensidade em relação ao ângulo do detector,  $2\theta$ , e o resultado obtido é denominado difratograma. Os difratômetros podem ser operados em configurações de transmissão e reflexão, sendo o último o mais comum (BORGHETTI *et al.*, 2012; CHAUHAN, 2014; YU *et al.*, 2003).

Macromoléculas e polímeros podem formar cristais da mesma forma que compostos inorgânicos e minerais. Pelo princípio da DRX, muitas análises farmacêuticas podem ser executadas, sendo esta uma poderosa ferramenta que permite alta precisão nos resultados quantitativos e qualitativos de misturas sólidas (ORÉFICE *et al.*, 2005).

**REFERÊNCIAS**

ALENCAR FILHO, J. M. T. DE *et al.* Chemical composition and antibacterial activity of essential oil from leaves of croton heliotropiifolius in different seasons of the year. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, 2017. v. 27, n. 4, p. 440–444. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjp.2017.02.004>>.

ALHERBAWI, M. *et al.* Jatropha curcas for jet biofuel production: Current status and future prospects. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, jan. 2021. v. 135, p. 110396. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1364032120306845>>.

ALIVAND, M. S. *et al.* Facile and high-yield synthesis of improved MIL-101(Cr) metal-organic framework with exceptional CO<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>S uptake; the impact of excess ligand-cluster. **Microporous and Mesoporous Materials**, maio. 2019. v. 279, p. 153–164. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S138718111830667X>>.

ALLEN JR., L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 9<sup>a</sup> ed. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.

AZAB, Abdullatif; NASSAR, A.; AZAB, Abed. Anti-Inflammatory Activity of Natural Products. **Molecules**, 1 out. 2016. v. 21, n. 10, p. 1321. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1420-3049/21/10/1321>>.

BABAEI, F. *et al.* Review of the effects of vitexin in oxidative stress-related diseases. **Food Science & Nutrition**, 14 jun. 2020. v. 8, n. 6, p. 2569–2580. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/fsn3.1567>>.

BAEK, J. *et al.* Bioinspired Metal–Organic Framework Catalysts for Selective Methane Oxidation to Methanol. **Journal of the American Chemical Society**, 26 dez. 2018. v. 140, n. 51, p. 18208–18216. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.8b11525>>.

BANERJEE, R. *et al.* Control of Pore Size and Functionality in Isoreticular Zeolitic Imidazolate Frameworks and their Carbon Dioxide Selective Capture Properties. **Journal of the American Chemical Society**, 25 mar. 2009. v. 131, n. 11, p. 3875–3877. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja809459e>>.

BANG, J. H.; SUSLICK, K. S. Applications of Ultrasound to the Synthesis of Nanostructured

Materials. **Advanced Materials**, 1 fev. 2010. v. 22, n. 10, p. 1039–1059. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/adma.200904093>>.

BASILE, A. *et al.* Antibacterial activity of pure flavonoids isolated from mosses.

**Phytochemistry**, dez. 1999. v. 52, n. 8, p. 1479–1482. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031942299002861>>.

BAZZO, G. C.; SILVA, M. A. S. Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC).

**Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, set. 2005. v. 41, n. 3, p. 315–322. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-93322005000300004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322005000300004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>.

BELGUITH-HADRICHE, O. *et al.* Antihyperlipidemic and Antioxidant Activities of Edible Tunisian *Ficus carica* L. Fruits in High Fat Diet-Induced Hyperlipidemic Rats. **Plant Foods for Human Nutrition**, 16 jun. 2016. v. 71, n. 2, p. 183–189. Disponível em:

<<http://link.springer.com/10.1007/s11130-016-0541-x>>.

BIBI, R. *et al.* Synthesis of Amino-Functionalized Ti-MOF Derived Yolk-Shell and Hollow Heterostructures for Enhanced Photocatalytic Hydrogen Production under Visible Light. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, 4 mar. 2019. v. 7, n. 5, p. 4868–4877. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acssuschemeng.8b05352>>.

BORGHETTI, G. S. *et al.* Physicochemical properties and thermal stability of quercetin hydrates in the solid state. **Thermochimica Acta**, jul. 2012. v. 539, p. 109–114. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040603112001797>>.

BORGHI, S. M. *et al.* Vitexin Inhibits Inflammatory Pain in Mice by Targeting TRPV1, Oxidative Stress, and Cytokines. **Journal of Natural Products**, 28 jun. 2013. v. 76, n. 6, p. 1141–1149. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/np400222v>>.

BRETON, R. C.; REYNOLDS, W. F. Using NMR to identify and characterize natural products. **Natural Product Reports**, 2013. v. 30, n. 4, p. 501. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=c2np20104f>>.

BUNZEN, H. *et al.* Anisotropic Water-Mediated Proton Conductivity in Large Iron(II) Metal-Organic Framework Single Crystals for Proton-Exchange Membrane Fuel Cells. **ACS**

**Applied Nano Materials**, 25 jan. 2019. v. 2, n. 1, p. 291–298. Disponível em:

<<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsnm.8b01902>>.

BUREAU, S.; COZZOLINO, D.; CLARK, C. J. Contributions of Fourier-transform mid infrared (FT-MIR) spectroscopy to the study of fruit and vegetables: A review. **Postharvest**

**Biology and Technology**, fev. 2019. v. 148, p. 1–14. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925521418305660>>.

CAO, C. *et al.* Semisacrificial Template Growth of Self-Supporting MOF Nanocomposite Electrode for Efficient Electrocatalytic Water Oxidation. **Advanced Functional Materials**,

13 fev. 2019. v. 29, n. 6, p. 1807418. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adfm.201807418>>.

CASTRO, K. N. De C. *et al.* Acaricidal potential of volatile oils from Croton species on *Rhipicephalus microplus*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, nov. 2019. v. 29, n. 6, p.

811–815. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0102695X19303783>>.

CAVALCANTE, N. B.; DIEGO DA CONCEIÇÃO SANTOS, A.; GUEDES DA SILVA ALMEIDA, J. R. The genus *Jatropha* (Euphorbiaceae): A review on secondary chemical metabolites and biological aspects. **Chemico-Biological Interactions**, fev. 2020. v. 318, p.

108976. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009279719303497>>.

CHAUHAN, A. Powder XRD Technique and its Applications in Science and Technology. **Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques**, 2014. v. 5, n. 6. Disponível em:

<<http://omicsonline.org/open-access/powder-xrd-technique-and-its-applications-in-science-and-technology-2155-9872.1000212.php?aid=33323>>.

CHEN, Y.-G. *et al.*  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitory Effect and Simultaneous Quantification of Three Major Flavonoid Glycosides in *Microctis folium*. **Molecules**, 10 abr. 2013. v. 18, n. 4, p.

4221–4232. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1420-3049/18/4/4221>>.

CHENG, C. *et al.* Doxorubicin-loaded Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-ZIF-8 nano-composites for hepatocellular carcinoma therapy. **Journal of Biomaterials Applications**, 2019. v. 33, n. 10, p. 1373–1381.

CHOI, S.; OH, M. Well-Arranged and Confined Incorporation of PdCo Nanoparticles within a Hollow and Porous Metal-Organic Framework for Superior Catalytic Activity. **Angewandte**

**Chemie International Edition**, 14 jan. 2019. v. 58, n. 3, p. 866–871. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/anie.201812827>>.

CHOO, C. Y. *et al.* Vitexin and isovitexin from the Leaves of *Ficus deltoidea* with in-vivo  $\alpha$ -glucosidase inhibition. **Journal of Ethnopharmacology**, ago. 2012. v. 142, n. 3, p. 776–781. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874112003844>>.

CHU, F. *et al.* Metal–Organic Frameworks as Electrolyte Additives To Enable Ultrastable Plating/Stripping of Li Anode with Dendrite Inhibition. **ACS Applied Materials & Interfaces**, 30 jan. 2019. v. 11, n. 4, p. 3869–3879. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsami.8b17924>>.

CONI, E.; PODESTÀ, E.; CATONE, T. Oxidizability of different vegetables oils evaluated by thermogravimetric analysis. **Thermochimica Acta**, ago. 2004. v. 418, n. 1–2, p. 11–15. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040603104000310>>.

COSTA-LOTUFO, L. V. *et al.* The Contribution of Natural Products as Source of New Anticancer Drugs: Studies Carried Out at the National Experimental Oncology Laboratory from the Federal University of Ceará. **Revista Virtual de Química**, 2010. v. 2, n. 1. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1984-6835.20100006>>.

COSTA, E. C. *et al.* *Jatropha mutabilis*, a new source of vitexin: HPLC quantification and pharmacological evaluation. **Natural Product Research**, 30 out. 2020. p. 1–4. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14786419.2020.1837807>>.

DAS, M. C. *et al.* Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation by Vitexin: A combinatorial study with azithromycin and gentamicin. **Scientific Reports**, 22 set. 2016. v. 6, n. 1, p. 23347. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/srep23347>>.

DONG, L.-Y. *et al.* Cardioprotection of Vitexin on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Rat via Regulating Inflammatory Cytokines and MAPK Pathway. **The American Journal of Chinese Medicine**, 15 jan. 2013. v. 41, n. 06, p. 1251–1266. Disponível em: <<https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0192415X13500845>>.

DOONAN, C. *et al.* Metal–Organic Frameworks at the Biointerface: Synthetic Strategies and Applications. **Accounts of Chemical Research**, 20 jun. 2017. v. 50, n. 6, p. 1423–1432. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.accounts.7b00090>>.

DUARTE, L. C.; JUCHEM, P. L.; PULZ, G. M.; BRUM, T. M. M.; CHODUR, N.; LICCARDO, D.; FISCHER, A. C.; ACAUAN, R. B. Aplicações de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Sistema de Energia Dispersiva (EDS) no Estudo de Gemas: exemplos brasileiros. **Pesquisas em Geociências**, 2003. v. 30, n. 2, p. 3–15.

EVORA, M. C. *et al.* Comparação de Técnicas FTIR de Transmissão, Reflexão e Fotoacústica na Análise de Poliamida-6, Reciclada e Irradiada. **Polímeros**, 2002. v. 12, n. 1, p. 60–68. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-14282002000100013&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-14282002000100013&lng=pt&tlng=pt)>.

FANG, M. *et al.* ZIF-8/PDMS mixed matrix membranes for propane/nitrogen mixture separation: Experimental result and permeation model validation. **Journal of Membrane Science**, jan. 2015. v. 474, p. 103–113. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037673881400742X>>.

FARSI, E. *et al.* Genotoxicity and acute and subchronic toxicity studies of a standardized methanolic extract of Ficus deltoidea leaves. **Clinics**, 7 jun. 2013. v. 68, n. 6, p. 865–875. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3674303/?report=classic>>.

FURUKAWA, H. *et al.* The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks. **Science**, 30 ago. 2013. v. 341, n. 6149, p. 1230444. Disponível em: <<https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.1230444>>.

GARCÍA-ARIETA, A. Interactions between active pharmaceutical ingredients and excipients affecting bioavailability: Impact on bioequivalence. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, dez. 2014. v. 65, p. 89–97. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098714003455>>.

GAUTAM, R.; JACHAK, S. M. Recent developments in anti-inflammatory natural products. **Medicinal Research Reviews**, set. 2009. v. 29, n. 5, p. 767–820. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/med.20156>>.

GIL, E. S. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos**. 3<sup>a</sup> ed. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

GRANADOS, S. *et al.* Evaluation of the Hypoglycemic Effects of Flavonoids and Extracts from *Jatropha gossypifolia* L. **Molecules**, 9 abr. 2015. v. 20, n. 4, p. 6181–6193. Disponível

em: <<http://www.mdpi.com/1420-3049/20/4/6181>>.

GU, C. *et al.* Preparation of Vitexin Nanoparticles by Combining the Antisolvent Precipitation and High Pressure Homogenization Approaches Followed by Lyophilization for Dissolution Rate Enhancement. **Molecules**, 22 nov. 2017. v. 22, n. 11, p. 2038. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1420-3049/22/11/2038>>.

HAYASHI, H. *et al.* Zeolite A imidazolate frameworks. **Nature Materials**, 27 jul. 2007. v. 6, n. 7, p. 501–506. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nmat1927>>.

HE, J. *et al.* Thermostable enzyme-immobilized magnetic responsive Ni-based metal–organic framework nanorods as recyclable biocatalysts for efficient biosynthesis of S - adenosylmethionine. **Dalton Transactions**, 2019. v. 48, n. 6, p. 2077–2085. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=C8DT04857F>>.

HE, M. *et al.* A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin. **Fitoterapia**, dez. 2016. v. 115, p. 74–85. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0367326X16304488>>.

HE, X.; YU, Y.; LI, Yan. Facile synthesis of boronic acid-functionalized magnetic metal–organic frameworks for selective extraction and quantification of catecholamines in rat plasma. **RSC Advances**, 2018. v. 8, n. 73, p. 41976–41985. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=C8RA07356B>>.

HIROTA, B. C. K., TREVISAN, R. R., DIAS, J. F. G., MIGUEL, M. D., MIGUEL, O. G. Fitoquímica e atividades biológicas do gênero *Jatropha*: mini-revisão. **Visão Acadêmica**, 2010. v. 11, n. 2, p. 103–112.

HOOP, M. *et al.* Biocompatibility characteristics of the metal organic framework ZIF-8 for therapeutical applications. **Applied Materials Today**, jun. 2018. v. 11, p. 13–21. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352940717303839>>.

HORCAJADA, P. *et al.* Metal–Organic Frameworks as Efficient Materials for Drug Delivery. **Angewandte Chemie International Edition**, 11 set. 2006. v. 45, n. 36, p. 5974–5978. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/anie.200601878>>.

JAVANBAKHT, S.; POORESMAEIL, M.; NAMAZI, H. Green one-pot synthesis of

carboxymethylcellulose/Zn-based metal-organic framework/graphene oxide bio-nanocomposite as a nanocarrier for drug delivery system. **Carbohydrate Polymers**, mar. 2019. v. 208, p. 294–301. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0144861718315133>>.

JIAO, L. *et al.* Metal–organic frameworks: Structures and functional applications. **Materials Today**, jul. 2019. v. 27, p. 43–68. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S136970211830885X>>.

KAISER, C. R. RMN 2D: DETECÇÃO INVERSA E GRADIENTE DE CAMPO NA DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE COMPOSTOS ORGÂNICOS. **Química Nova**, 2000. v. 23, n. 2, p. 231–236.

KAUPP, G. Mechanochemistry: the varied applications of mechanical bond-breaking.

**CrystEngComm**, 2009. v. 11, n. 3, p. 388–403. Disponível em:

<<http://xlink.rsc.org/?DOI=B810822F>>.

KAUR, H. *et al.* Synthesis and characterization of ZIF-8 nanoparticles for controlled release of 6-mercaptopurine drug. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, out. 2017. v. 41, p. 106–112. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773224717303131>>.

KESISOGLOU, F.; PANMAI, S.; WU, Yunhui. Nanosizing — Oral formulation development and biopharmaceutical evaluation. **Advanced Drug Delivery Reviews**, jul. 2007. v. 59, n. 7, p. 631–644. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X0700083X>>.

KIM, J. *et al.* Vitexin, orientin and other flavonoids from *Spirodela polyrhiza* inhibit adipogenesis in 3T3-L1 cells. **Phytotherapy Research**, out. 2010. v. 24, n. 10, p. 1543–1548. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ptr.3186>>.

KUMAR, A.; SHARMA, S. An evaluation of multipurpose oil seed crop for industrial uses (*Jatropha curcas* L.): A review. **Industrial Crops and Products**, jul. 2008. v. 28, n. 1, p. 1–10. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0926669008000046>>.

KUMAR, P. *et al.* Biological applications of zinc imidazole framework through protein encapsulation. **Applied Nanoscience**, 1 out. 2016. v. 6, n. 7, p. 951–957. Disponível em:



<<http://link.springer.com/10.1007/s13204-015-0511-x>>.

KWAN, E. E.; HUANG, S. G. Structural Elucidation with NMR Spectroscopy: Practical Strategies for Organic Chemists. **European Journal of Organic Chemistry**, 14 jun. 2008. v. 2008, n. 16, p. 2671–2688. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejoc.200700966>>.

LAWRENCE X. YU, M. SCOTT FURNESS, ANDRE RAW, KATHY P. WOODLAND OUTLAW, NASHED E. NASHED, EDWIN RAMOS, STEPHEN P. F. MILLER, RICHARD C. ADAMS, FLORENCE FANG, RASHMIKANT M. PATEL, FRANK O. HOLCOMBE JR., YUAN-YUAN CHIU, A. S. H. Scientific Considerations of Pharmaceutical Solid Polymorphism in Abbreviated New Drug Applications. **Pharmaceutical Research**, 2003. v. 20, p. 531–553.

LEE, J.-C. *et al.* Marine algal natural products with anti-oxidative, anti-inflammatory, and anti-cancer properties. **Cancer Cell International**, 2013. v. 13, n. 1, p. 55. Disponível em: <<http://cancer-ci.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2867-13-55>>.

LI, Na *et al.* Simultaneous removal of tetracycline and oxytetracycline antibiotics from wastewater using a ZIF-8 metal organic-framework. **Journal of Hazardous Materials**, mar. 2019. v. 366, p. 563–572. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304389418311877>>.

LI, Yanli *et al.* Conductive 2D Metal-Organic Frameworks Decorated on Layered Double Hydroxides Nanoflower Surface for High-Performance Supercapacitor. **ChemistrySelect**, 28 dez. 2018. v. 3, n. 48, p. 13596–13602. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/slct.201803150>>.

LIMA, Á. A. N. *et al.* The Use of Solid Dispersion Systems in Hydrophilic Carriers to Increase Benznidazole Solubility. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, jun. 2011. v. 100, n. 6, p. 2443–2451. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354915320992>>.

MACIEL, M. A. M., GOMES, F. E. S., PINTO, A. C., CÓLUS, I. M. S., MAGALHÃES, N. S. S., GRYNBERG, N. F., ECHEVARRIA, A. Aspectos sobre Produtos Naturais na Descoberta de Novos Agentes Antitumorais e Antimutagênicos. **Revista Fitos**, 2007. v. 3, n. 1, p. 38–59.

MAXIMIANO, F. P. *et al.* Caracterização físico-química do fármaco antichagásico benznidazol. **Química Nova**, 2010. v. 33, n. 8, p. 1714–1719. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422010000800018&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000800018&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>.

MIRALDA, C. M. *et al.* Zeolitic Imidazole Framework-8 Catalysts in the Conversion of CO<sub>2</sub> to Chloropropene Carbonate. **ACS Catalysis**, 6 jan. 2012. v. 2, n. 1, p. 180–183. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cs200638h>>.

MOHANTY, C.; DAS, M.; SAHOO, S. K. Emerging role of nanocarriers to increase the solubility and bioavailability of curcumin. **Expert Opinion on Drug Delivery**, 13 nov. 2012. v. 9, n. 11, p. 1347–1364. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425247.2012.724676>>.

MORAES, C. M. *et al.* Preparação e caracterização físico-química de complexos de inclusão entre anestésicos locais e hidroxipropil-beta-ciclodextrina. **Química Nova**, ago. 2007. v. 30, n. 4, p. 777–784. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422007000400005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000400005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>.

MOTHÉ, C. G. **Análise Térmica De Materiais**. 1<sup>a</sup> ed. ed. São Paulo: Artliber, 2009.

MUELLER, U. *et al.* Metal–organic frameworks—prospective industrial applications. **J. Mater. Chem.**, 2006. v. 16, n. 7, p. 626–636. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=B511962F>>.

NI, Zheng; MASEL, R. I. Rapid Production of Metal–Organic Frameworks via Microwave-Assisted Solvothermal Synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, set. 2006. v. 128, n. 38, p. 12394–12395. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja0635231>>.

NINFALI, P. *et al.* C-Glycosyl Flavonoids from *Beta vulgaris* Cicla and Betalains from *Beta vulgaris rubra* : Antioxidant, Anticancer and Antiinflammatory Activities-A Review. **Phytotherapy Research**, jun. 2017. v. 31, n. 6, p. 871–884. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ptr.5819>>.

NORDIN, N. A. H. M. *et al.* Aqueous room temperature synthesis of zeolitic imidazole framework 8 (ZIF-8) with various concentrations of triethylamine. **RSC Adv.**, 2014. v. 4, n.

63, p. 33292–33300. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=C4RA03593C>>.

OCHOCKA, R. J.; WESOŁOWSKI, M.; LAMPARCZYK, H. Thermoanalysis supported by principal component analysis of essential oil samples. **Thermochimica Acta**, dez. 1990. v. 173, p. 199–210. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/004060319080605X>>.

OLIVEIRA BRITO PEREIRA BEZERRA MARTINS, A. *et al.* Anti-Inflammatory and Physicochemical Characterization of the Croton rhamnifolioides Essential Oil Inclusion Complex in  $\beta$ -Cyclodextrin. **Biology**, 30 maio. 2020. v. 9, n. 6, p. 114. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2079-7737/9/6/114>>.

OLIVEIRA, D. G. A família Euphorbiaceae Juss. em um fragmento de Caatinga em Sergipe. **Scientia Plena**, 2013. v. 9, n. 4, p. 041201.

OLIVEIRA JÚNIOR, R. DE *et al.* Antinociceptive Effect of the Essential Oil from Croton conduplicatus Kunth (Euphorbiaceae). **Molecules**, 30 maio. 2017. v. 22, n. 6, p. 900. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1420-3049/22/6/900>>.

OPENSHAW, K. A review of Jatropha curcas: an oil plant of unfulfilled promise. **Biomass and Bioenergy**, jul. 2000. v. 19, n. 1, p. 1–15. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0961953400000192>>.

PANDA, B. B., GAUR, K., KORI, M. L., TYAGI, L. K., NEMA, R. K., SHARMA, C. S., JAIN, A. K. Anti-Inflammatory and Analgesic Activity of Jatropha gossypifolia in Experimental Animal Models. **Global Journal of Pharmacology**, 2009. v. 3, n. 1, p. 1–5.

PARK, K. M. *et al.* A facile preparation method for nanosized MOFs as a multifunctional material for cellular imaging and drug delivery. **Supramolecular Chemistry**, 3 jun. 2017. v. 29, n. 6, p. 441–445. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10610278.2016.1266359>>.

PARK, K. S. *et al.* Exceptional chemical and thermal stability of zeolitic imidazolate frameworks. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 5 jul. 2006. v. 103, n. 27, p. 10186–10191. Disponível em: <<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0602439103>>.

PAVIA, D.; LAMPMAN, G.; KRIZ, G.; VYVYAN, J. **Introdução à espectroscopia**. 2ª ed.

ed. [S.l.]: São Paulo, 2015.

PAVIA, L. P., LAMPMAN, G. M., KRIZ, G. S., KYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia**. 4th. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

PHAN, A. *et al.* Synthesis, Structure, and Carbon Dioxide Capture Properties of Zeolitic Imidazolate Frameworks. **Accounts of Chemical Research**, 19 jan. 2010. v. 43, n. 1, p. 58–67. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ar900116g>>.

PINTO, A. C. *et al.* Current status, challenges and trends on natural products in Brazil. **Química Nova**, 2002. v. 25, n. SUPPL. 1, p. 45–61.

PRAVEENA, R. *et al.* Experimental and DFT studies on the antioxidant activity of a C-glycoside from *Rhynchosia capitata*. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, fev. 2013. v. 103, p. 442–452. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S138614251201092X>>.

QU, X.-L.; YAN, B. Stable Tb(III)-Based Metal–Organic Framework: Structure, Photoluminescence, and Chemical Sensing of 2-Thiazolidinethione-4-carboxylic Acid as a Biomarker of CS 2. **Inorganic Chemistry**, 7 jan. 2019. v. 58, n. 1, p. 524–534. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.inorgchem.8b02738>>.

RANDAU, K. P. *et al.* Estudo farmacognóstico de *Croton rhamnifolius* H.B.K. e *Croton rhamnifolioides* Pax & Hoffm. (Euphorbiaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 2004. v. 14, n. 2, p. 89–96. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-695X2004000200001&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2004000200001&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>.

RODRIGO LAMBERTO ORÉFICE, MARIVALDA DE MAGALHÃES PEREIRA, H. S. M. **Biomateriais: Fundamentos e Aplicações**. [S.l.]: Cultura Médica, 2005.

RODRIGUES, M. O. *et al.* Metal organic frameworks for drug delivery and environmental remediation: A molecular docking approach. **International Journal of Quantum Chemistry**, 15 out. 2012. v. 112, n. 20, p. 3346–3355. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/qua.24211>>.

ROSA, S. I. G. *et al.* Vitexin reduces neutrophil migration to inflammatory focus by down-

regulating pro-inflammatory mediators via inhibition of p38, ERK1/2 and JNK pathway.

**Phytomedicine**, jan. 2016. v. 23, n. 1, p. 9–17. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711315003529>>.

S. C. ALVES, C. DOS *et al.* Physico-Chemical Characterization of the Inclusion Complexes Containing the Monoterpenes Camphor and 1,8-Cineol, Major Constituents of the Essential Oils of *Croton conduplicatus*, in  $\beta$ -Cyclodextrin. **Revista Virtual de Química**, 2019. v. 11, n. 2, p. 401–410. Disponível em:

<[http://rvq.s bq.org.br/audiencia\\_pdf.asp?aid2=1034&nomeArquivo=v11n2a04.pdf](http://rvq.s bq.org.br/audiencia_pdf.asp?aid2=1034&nomeArquivo=v11n2a04.pdf)>.

SAAD, G. A. **Fitoterapia contemporânea: tradição e ciência na prática**. 2<sup>a</sup> ed. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

SABANDAR, C. W. *et al.* Medicinal property, phytochemistry and pharmacology of several *Jatropha* species (Euphorbiaceae): A review. **Phytochemistry**, jan. 2013. v. 85, p. 7–29.

Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031942212004657>>.

SAFAEI, M. *et al.* A review on metal-organic frameworks: Synthesis and applications. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, set. 2019. v. 118, p. 401–425. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165993619301840>>.

ŞAHİN, F.; TOPUZ, B.; KALIPÇILAR, H. Synthesis of ZIF-7, ZIF-8, ZIF-67 and ZIF-L from recycled mother liquors. **Microporous and Mesoporous Materials**, maio. 2018. v. 261, p. 259–267. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1387181117307412>>.

SALATINO, A.; SALATINO, M. L. F.; NEGRI, G. Traditional uses, chemistry and pharmacology of *Croton* species (Euphorbiaceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 2007. v. 18, n. 1, p. 11–33. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-50532007000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50532007000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en)>.

SANTOS, M. J.; MACHADO, I. C.; LOPES, A. V. Biologia reprodutiva de duas espécies de *Jatropha* L. (Euphorbiaceae) em caatinga, Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Botânica**, jun. 2005. v. 28, n. 2. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-84042005000200015&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-84042005000200015&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>.

SÁTIRO, L. N.; ROQUE, N. A família Euphorbiaceae nas caatingas arenosas do médio rio São Francisco, BA, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, mar. 2008. v. 22, n. 1, p. 99–118. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-33062008000100013&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-33062008000100013&lng=pt&tlng=pt)>.

SCHAFFAZICK, S. R. *et al.* Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, out. 2003. v. 26, n. 5, p. 726–737. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422003000500017&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422003000500017&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>.

SHI, X. *et al.* Zn<sub>2</sub>[(S)-O<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub>NHC<sub>4</sub>H<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>]<sub>2</sub>: A Homochiral 3D Zinc Phosphonate with Helical Channels. **Angewandte Chemie International Edition**, 3 dez. 2004. v. 43, n. 47, p. 6482–6485. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/anie.200460724>>.

SILVERSTEIN, R.; WEBSTER, F.; KIEMLE, D.; BRYCE, D. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 8<sup>a</sup> ed. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2019.

SUN, J. *et al.* Preparation of Fe–Co based MOF-74 and its effective adsorption of arsenic from aqueous solution. **Journal of Environmental Sciences**, jun. 2019. v. 80, p. 197–207. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1001074218330262>>.

VARRICCHIO, M. C. B. N., SILVA, S.; GOMES, N. B. N.; KUSTER, R. M.; LAGE, C. L. S. O USO DE EUPHORBIA TIRUCALLI (AVELOZ) EM MEDICINA TRADICIONAL E AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS. **Revista de Biologia e Farmácia**, 2008. v. 3, n. 1, p. 84–92.

VASCONCELOS, I. B. *et al.* Cytotoxicity and slow release of the anti-cancer drug doxorubicin from ZIF-8. **RSC Advances**, 2012. v. 2, n. 25, p. 9437. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=c2ra21087h>>.

VIEGAS JR, C.; BOLZANI, V. Da S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, 2006. v. 29, n. 2, p. 326–337.

WESOŁOWSKI, M.; ERECIŃSKA, J. Thermal analysis in quality assessment of rapeseed oils. **Thermochimica Acta**, dez. 1998. v. 323, n. 1–2, p. 137–143. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040603198005152>>.

WIEGAND, C.; HIPLER, U.-C. Methods for the measurement of cell and tissue compatibility including tissue regeneration processes. **GMS Krankenhaushygiene interdisziplinär**, 2008. v. 3, n. 1, p. Doc12. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20204114>%0A<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2831518>>.

WILLIAMS, D. F. On the mechanisms of biocompatibility. **Biomaterials**, jul. 2008. v. 29, n. 20, p. 2941–2953. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961208002676>>.

XUE, H.-F. *et al.* Hepatic, gastric, and intestinal first-pass effects of vitexin in rats.

**Pharmaceutical Biology**, 20 ago. 2014. v. 52, n. 8, p. 967–971. Disponível em:

<<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13880209.2013.874464>>.

YANG, L. *et al.* Anion Pillared Metal–Organic Framework Embedded with Molecular Rotors for Size-Selective Capture of CO<sub>2</sub> from CH<sub>4</sub> and N<sub>2</sub>. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, 4 fev. 2019. v. 7, n. 3, p. 3138–3144. Disponível em:

<<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acssuschemeng.8b04916>>.

YOSHIOKA, Y.; HIGASHISAKA, K.; TSUTSUMI, Y. Biocompatibility of Nanomaterials. [S.l.]: [s.n.], 2016, p. 185–199.

YUAN, G., WAHLQVIST, M. L., HE, G., YANG, M., LI, D. Natural products and anti-inflammatory activity. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, 2006. v. 15, n. 2, p. 143–152.

ZHANG, D. *et al.* Humidity Sensing Properties of Metal Organic Framework-Derived Hollow Ball-Like TiO<sub>2</sub> Coated QCM Sensor. **IEEE Sensors Journal**, 15 abr. 2019. v. 19, n. 8, p. 2909–2915. Disponível em: <<https://ieeexplore.ieee.org/document/8600353/>>.

ZHANG, Q. *et al.* Aptamer-modified magnetic metal-organic framework MIL-101 for highly efficient and selective enrichment of ochratoxin A. **Journal of Separation Science**, 11 dez. 2018. p. jssc.201800840. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jssc.201800840>>.

ZHANG, Yanmei *et al.* Ag/H-ZIF-8 nanocomposite as an effective antibacterial agent against pathogenic bacteria. **Nanomaterials**, 2019. v. 9, n. 11.

ZHENG, M. *et al.* One-Step Synthesis of Nanoscale Zeolitic Imidazolate Frameworks with High Curcumin Loading for Treatment of Cervical Cancer. **ACS Applied Materials & Interfaces**, 14 out. 2015. v. 7, n. 40, p. 22181–22187. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsami.5b04315>>.

ZHU, Min *et al.* A molybdenum disulfide and 2D metal-organic framework nanocomposite for improved electrocatalytic hydrogen evolution reaction. **Materials Letters**, mar. 2019. v. 239, p. 155–158. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167577X18320767>>.

ZHUANG, J. *et al.* Optimized Metal–Organic–Framework Nanospheres for Drug Delivery: Evaluation of Small-Molecule Encapsulation. **ACS Nano**, 25 mar. 2014. v. 8, n. 3, p. 2812–2819. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/nn406590q>>.



### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Sintetizar o excipiente tecnológico ZIF-8, isolar e caracterizar vitexina a partir da espécie *Jatropha mutabilis* para obtenção do sistema *drug delivery* VITEXINA@ZIF-8.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Realizar revisão de patentes sobre MOFs com aplicações terapêuticas e biomédicas;
- Sintetizar o excipiente tecnológico ZIF-8 sob diferentes condições, bem como realizar a sua caracterização físico-química;
- Obter vitexina a partir das folhas da espécie *Jatropha mutabilis*, bem como realizar a sua caracterização físico-química;
- Obter perfis de liberação de vitexina em soluções com diferentes pH;
- Obter e caracterizar físico-química e farmacologicamente um sistema *drug delivery* a partir da vitexina e da ZIF-8 (VIT@ZIF-8).

*CAPÍTULO 1*

**REDES ORGANOMETÁLICAS DE COORDENAÇÃO (MOFS) COM  
APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS E BIOMÉDICAS: UMA REVISÃO DE  
PATENTES**

**Artigo (em anexo) publicado na revista “*Expert Opinion on Therapeutic Patents*”.**

## RESUMO

**Introdução:** Metal Organic Frameworks (MOFs) são um novo grupo de materiais nanoporosos com propriedades físicas excepcionais, como grandes áreas de superfície, grandes volumes de poros, baixas densidades e poros bem definidos. Esse tipo de material tem sido usado com frequência para aplicações biomédicas e terapêuticas, como sistemas de liberação de medicamentos e materiais teranósticos.

**Áreas cobertas:** Nesta revisão, os autores pesquisaram patentes depositadas nos últimos 10 anos, encontradas em diferentes bases de dados, relativas à aplicação terapêutica ou biomédica de MOFs para utilização em diversos campos da saúde. Foi enfatizada a possibilidade de esses novos materiais tornarem-se novas possibilidades terapêuticas disponíveis para a população.

**Opinião do especialista:** Os avanços nas pesquisas com MOFs tem crescido nos últimos 10 anos e com isso emergiram muitas possibilidades de suas aplicações em várias áreas, especialmente a biomédica. A possibilidade de utilização desses materiais em sistemas de liberação de fármacos é, sem dúvida, a forma mais comum de possibilidade de uso na área da saúde, principalmente devido a fácil obtenção e alta reprodutibilidade, que são vistos de forma muito positiva pelo setor de tecnologia do desenvolvimento de medicamentos.

**Palavras-chaves:** agentes antineoplásicos, tecnologia biomédica, ciências dos materiais, *Metal organic frameworks*, nanomedicina teranóstica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Metal Organic Frameworks (MOFs) are a recent group of nano porous materials with exceptional physical properties, such as large surface areas, high pore volumes, low densities and well-defined pores. This type of material has been used frequently for biomedical and therapeutic applications, such as drug delivery systems and theranostic materials.

**Areas covered:** In this review, the authors searched for patents filed in the last 10 years, found in different databases, related to the therapeutic or biomedical application of MOFs for use in different health fields. The possibility of these new materials becoming new therapeutic possibilities available to the population was emphasized.

**Expert opinion:** The advances in research with MOFs have grown in the last 10 years and with that many possibilities for their applications have emerged in several areas, especially biomedical. The possibility of using these materials in drug delivery systems is the most common form of possibility of use in the health area, mainly due to easy obtaining and high reproducibility, which are seen very positively by the drug development technology sector.

**Keywords:** Antineoplastic Agents, Biomedical Technology, Materials Science, Metal Organic frameworks, Theranostic Nanomedicine.

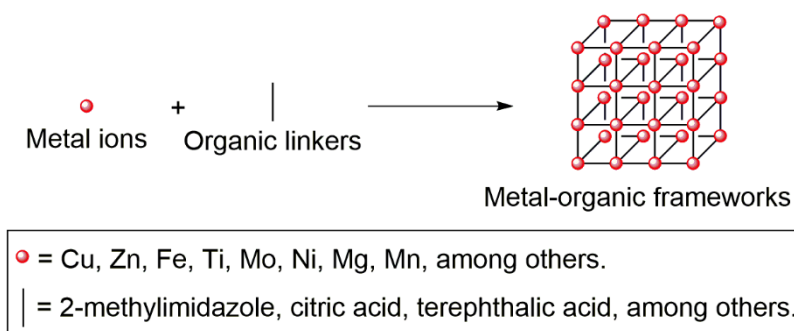
**Highlights:**

- O número de patentes depositadas mostrando invenções de MOFs com usos terapêuticos e biomédicos foi observado nos últimos anos.
- Muitos sistemas MOFs foram relatados como possibilidades para tratamentos anticâncer.
- A possibilidade de utilização de sistemas MOFs em terapia fotodinâmica e como agentes teranósticos tem ganhado espaço.
- Patentes depositadas relacionando sistemas MOFs para o tratamento da Doença de Chagas e da Doença de Parkinson também foram analisadas.

## 1 INTRODUÇÃO

*Metal Organic Frameworks* (MOFs) são conhecidos como polímeros porosos de coordenação e suas estruturas são formadas por ligantes orgânicos (*linker*) juntamente com íons (ou aglomerados) metálicos como cobre, zinco, ferro, titânio, molibdênio, níquel, magnésio, manganês, entre tantos outros (figura 1). Os *linkers* são também conhecidos como “blocos de construção” e fornecem o controle da funcionalidade química, da forma, do tamanho dos poros e da morfologia das partículas das MOFs [1, 2, 3]. Este tipo de material pode ser obtido por diferentes métodos de síntese tais como, difusão lenta, hidrotérmica (solvo térmica), eletroquímica, mecânico químico, micro-ondas e ultrassom [4, 5, 6].

**Figura 1.** Estrutura geral das MOFs.



O tipo de ligante e o processo de formação da MOF determina em grande parte suas propriedades, como a cristalinidade, a estabilidade térmica e química, e biodegradabilidade intrínseca [7, 8]. Uma das principais características das MOFs é a versatilidade de tamanho dos

poros, onde podemos encontrar materiais desde de microporosos a macroporosos, bem como sua grande área superficial (de 1000 a 10.000 m<sup>2</sup>/g). Estas características têm corroborado para seu uso em diversas áreas da ciência [3].

O termo MOF foi introduzido pela primeira vez por Yaghi *et al.* (1999) e desde então pesquisas apontam tanto a grande diversidade de estruturas como suas aplicações. Este foi mais um motivo para que, no ano de 2017, já tivessem sido sintetizadas e caracterizadas mais de 20.000 tipos de MOFs com as mais diversas aplicabilidades [9, 10]. Uma das áreas que detém as principais e mais pesquisadas aplicações das MOFs é a área industrial, dentre elas o armazenamento e/ou conversão de energia (supercapacitores, baterias de lítio, eletrocatalise e fotocatalise) e separação de gases [10].

A biomedicina e as ciências farmacêuticas são outros exemplos de áreas com diversas possibilidades de aplicações das MOFs, sendo usadas como biosensores (de DNA e RNA), compósitos fluorescentes, compósitos de enzimas, agentes de contrastes para obtenção de bioimagens ou na aplicação de sistemas de liberação de fármacos (*drug delivery systems*). Estas aplicações estão relacionadas ao fato de que as MOFs apresentam boa biodegradabilidade e compatibilidade com diferentes substâncias e materiais, bem como com os sistemas biológicos [9, 11, 12].

É notável a quantidade de trabalhos publicados com as mais diversas possibilidades de utilização de MOF em várias áreas, tanto trabalhos originais como de revisão, no entanto, não se tem, até então, uma revisão de patentes onde sejam mostradas as possibilidades de aplicação de MOFs na terapêutica. Dessa forma, este trabalho traz, pela primeira vez na literatura científica, uma revisão de patentes relacionando materiais MOFs com suas possibilidades de usos terapêuticos e biomédicos.

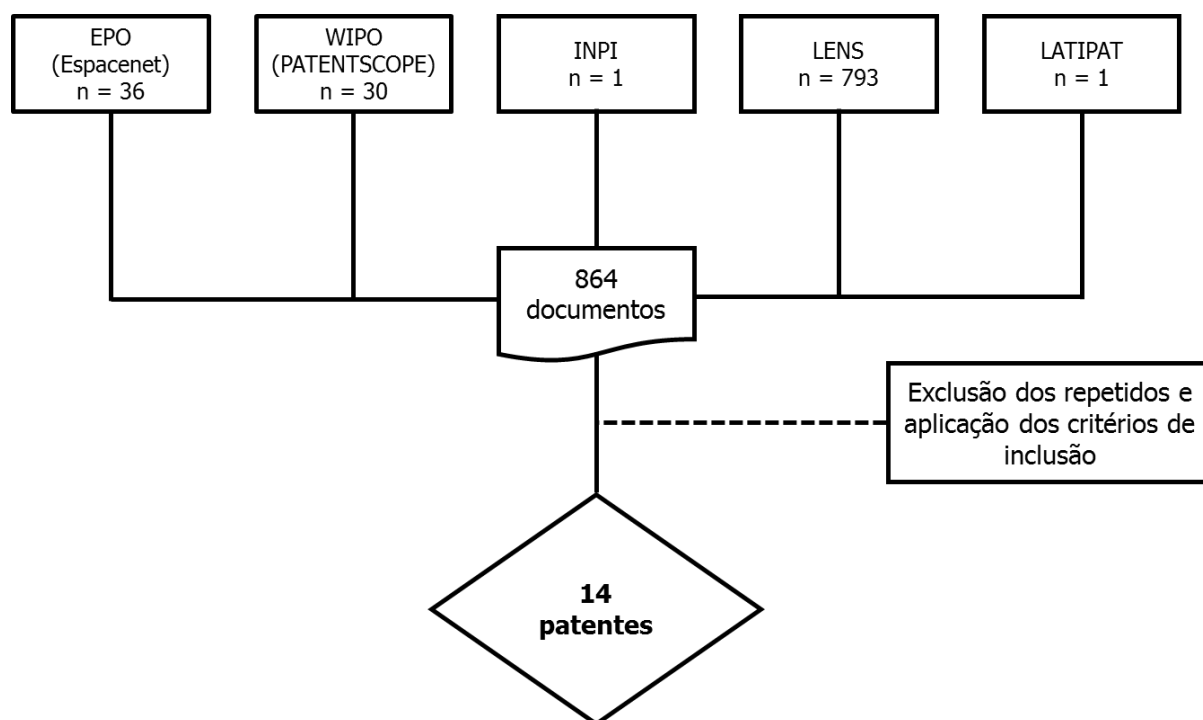
## **2 MOFS COM APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS OU BIOMÉDICAS**

A revisão de patentes aqui apresentada foi conduzida através de uma busca em bases de dados especializadas, tais como Espacenet, PATENTSCOPE, INPI, LATIPAT e Lens, no mês de abril de 2020. A busca incluiu patentes depositadas nos últimos 10 anos que descreveram abordagens e invenções com aplicações biomédicas e/ou terapêuticas para MOFs. A busca foi realizada usando diferentes combinações das palavras-chaves “MOF”, “therapeutic”, “metal organic framework” e “drug delivery” no título ou resumo. Todas as patentes apresentadas nesta revisão foram classificadas como patentes A61K (preparações para finalidades médicas, odontológicas ou higiênicas), A61M (dispositivos para introduzir matérias no corpo ou

depositá-las sobre o mesmo), C09B (corantes orgânicos ou compostos estreitamente relacionados à produção de corantes; mordentes; lacas), C08G (compostos macromoleculares obtidos por reações outras que não envolvendo ligações insaturadas carbono-carbono), ou ainda B01J (processos químicos ou físicos).

A busca primária nas bases de dados resultou na identificação inicial de 864 patentes que de alguma forma traziam os descritores selecionados no título ou resumo. Entretanto, a maioria delas não relacionava direta ou indiretamente o uso de MOF com aplicações terapêuticas ou biomédicas. A partir disso, os seguintes critérios de inclusão foram aplicados: patentes que tratassem em seu resumo e reivindicações sobre síntese e/ou aplicação de MOFs na terapêutica ou biomédica; foram selecionados documentos em todos os idiomas os quais houvessem patentes que se encaixassem nos critérios; e por fim foram incluídas as patentes depositadas nos últimos 10 (dez) anos. As patentes que não se encaixassem nesses critérios de inclusão eram excluídas. Sendo assim, 14 patentes foram selecionadas para análise, pois somente estas tratavam do tema abordado nesta pesquisa, como pode ser observado no fluxograma presente na figura 2. A tabela 1 mostra um resumo das principais informações sobre as patentes apresentadas neste estudo, que serão discutidas a seguir.

**Figura 2.** Fluxograma de inclusão das patentes no estudo.



Legenda: EPO (*European Patent Office*), WIPO (*World Intellectual Property Organization*), INPI (Instituto Nacional de Propriedade Intelectual), LENS (*The LENS*), LATIPAT.

**Tabela 1.** Resumo das patentes encontradas na revisão.

<b>MOF</b>	<b>Possível indicação/uso</b>	<b>Classificação IPC</b>	<b>Inventor (companhia)</b>	<b>País</b>	<b>Ano de depósito/publicação</b>	<b>Referência</b>
NU-1000	Tratamento do câncer (entrega de iRNA e fator de liberação endossômica)	A61K9/51, B01J20/22	Cambridge Enterprise Limited	Organização Mundial da Propriedade Intelectual	2018-2019	WO2019086542 [16]
MOF a base de Fe <sup>2+</sup> e ácido cítrico (Fe-cit MOF)	Tratamento do câncer (atividade contra as linhagens 293T, NIH3T3, A549, DU145, HepG2 e T98g)	A61K33/26, A61K47/48	Bethesda Inc	República da Coreia	2015-2016	KR20160124398 [17]
MIL-100	Tratamento do câncer (entrega dos fármacos paclitaxel e gemcitabina na mesma estrutura MOF)	C08G83/00	Xidian University	China	2017-2017	CN107189074 [18]
MOF a base de Fe <sup>3+</sup> e ácido 2,6 naftalenodicarboxílico (Fe-NDC)	Tratamento do câncer (entrega do fármaco calceína)	A61K31/07, A61K31/337	American University of Sharjah	Estados Unidos da América	2019-2019	US2019247502 [19]
ZIF-8, ZIF-67 e HKUST-1	Tratamento do câncer (entrega do fitoquímico ácido elágico: atividade contra a linhagem JAWSII)	A61K47/34, A61K9/127, C08G83/00	Shijiazhuang University	China	2016-2017	CN106565964 [20]
ZIF-8	Tratamento do câncer (entrega da proteína gelonina: atividade contra a linhagem MDA-MB-231)	A61K39/385, A61K47/00	Penn State Research Foundation	Organização Mundial da Propriedade Intelectual	2019-2019	WO2019227091 [28]

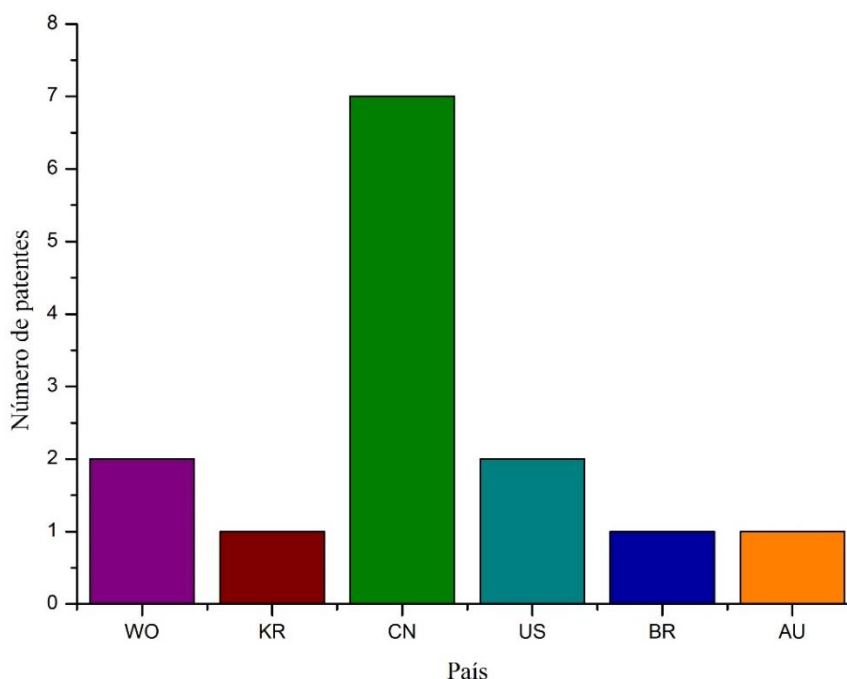
ZIF-8	Sonda para terapia fototérmica e fotodinâmica	A61K41/00, A61K47/02	Shanghai National Engineering Research Center For Nanotechnology Co., Ltd	China	2018-2019	CN109529036 [38]
PCN-224	Terapia fotodinâmica	A61K41/00, A61P35/00, C08G83/00	National Center for Nanoscience and Technology, China	China	2018-2018	CN108219155 [39]
MOFs a base se Zr e Al com o ácido 2-aminotereftálico	Material teranóstico para o monitoramento e tratamento do câncer	A61K47/02, A61K47/36	Tianjin Medical University	China	2015-2015	CN104815340 [44]
MOF a base de Zn <sup>+2</sup> com imidazol-2-carbaldeído	Material teranóstico para o monitoramento e tratamento do câncer	A61K31/513, A61K31/704	Shanghai University	China	2018-2019	CN109172587 [45]
ZIF-8	Tratamento da doença de Parkinson	A61K38/44, A61K47/22	Jilin University	China	2019-2019	CN109833468 [49]
ZIF-8	Tratamento da doença de chagas	A61K9/00, A61K47/00	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF)	Brasil	2016-2018	BR102016003408 [66]
ZIF-8	Corante com possibilidade de uso em microscopia de fluorescência, citometria de fluxo e testes de ELISA	B01J20/22, B01J31/16, C09B11/24	The Trustees of Boston College	Estados Unidos da América	2015-2017	US2017232420 [67]
MOFs a base de cobre e benzeno-1,3,5-tricarboxilato	Entrega de gases medicinais	A61M16/00, B01J49/00	Fisher And Paykel Healthcare Ltd	Austrália	2015-2017	AU 2015/288367 [72]



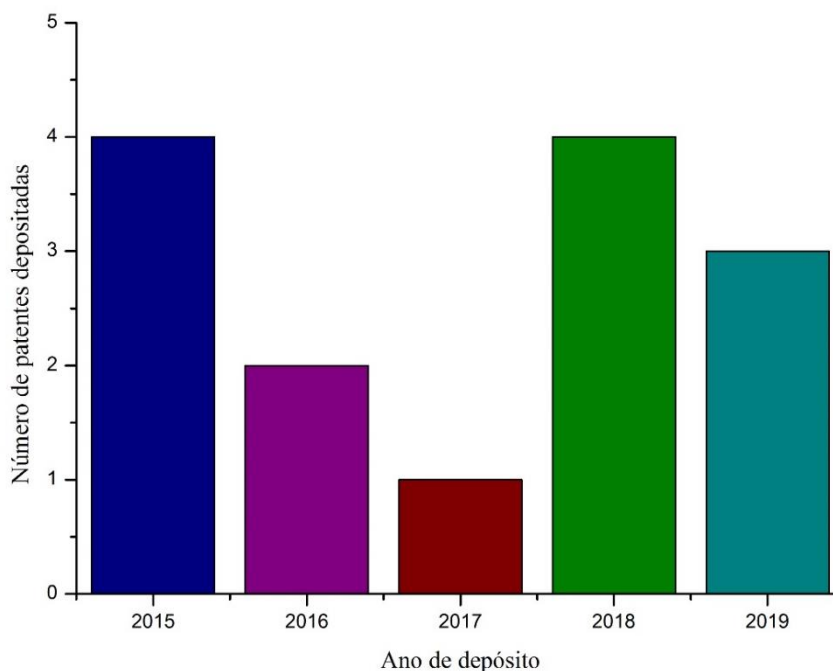
É interessante quando se analisa as patentes depositadas relacionando MOFs com ação terapêutica ou biomédica, associando aos países onde as pesquisas foram desenvolvidas. A figura 3 traz um gráfico mostrando o número de patentes depositadas em cada país, encontrados na nossa busca, e a figura 4 relaciona o número de patentes depositadas por cada ano.

A partir da análise da figura 3 é possível perceber que o país com maior número de patentes depositadas é a China (CN), com 7 patentes depositadas, seguida dos Estados Unidos da América (US) e da Organização Mundial da Propriedade Intelectual (WO), com 2 patentes cada. Na sequência, com apenas 1 patente depositada, seguem o Brasil (BR), a República da Coreia (KR) e a Austrália (AU). Este resultado era, de certa forma, esperado, pois é grande a quantidade de trabalhos publicados, e com altíssima qualidade e rigor científico, por chineses sobre a síntese e a aplicação das MOFs. A partir da análise da figura 4, pode-se perceber que todas as patentes são bastante atuais, levando em consideração que a patente mais antiga, inserida neste estudo, foi depositada em 2015. Os anos de 2015 e 2018 são aqueles onde foram encontrados o maior número de patentes depositadas, 4 patentes em cada ano, seguido de 2019, com 3 patentes. Em 2016 foram depositadas 2 patentes e em 2017 apenas 1 patente foi depositada relacionando MOFs com aplicação terapêutica ou biomédica.

**Figura 3.** Número de patentes depositadas por cada país.



Legenda: WO (Organização Mundial da Propriedade Intelectual), KR (República da Coreia), CN (China), US (Estados Unidos da América), BR (Brasil), US (Estados Unidos da América), e AU (Austrália).

**Figura 4.** Número de patentes depositadas por ano.

A tabela 2 apresenta de forma simplificada as principais vantagens e limitações das MOFs para utilizações biomédicas. É possível citar como principais vantagens das MOFs as seguintes possibilidades: carregamento e entrega de substâncias com tamanhos moleculares, polaridades e origens diferentes; aplicação como agentes terapêuticos em doenças com diversos mecanismos patogênicos e origens; ajuste de tamanho de poro dos materiais MOFs, que pode ser determinado pelas condições de síntese/obtenção; revestimento da estrutura organometálica com diferentes tipos de materiais sintéticos ou biológicos; diferentes tipos de entrega de drogas a partir da utilização da mesma MOF, com possibilidade de encapsular ou adsorver as moléculas de interesse; formulação de redes absorvíveis e biodegradáveis; aplicação em sistemas teranósticos, que são capazes de tratar e monitorar doenças ao mesmo tempo; utilização em terapia fotodinâmica; incorporação de corantes e outros materiais para emprego em testes biológicos, além do uso para entrega de gases medicinais.

Como limitações do emprego das MOFs e ainda analisando a tabela 2, é possível mencionar: ausência de dados sobre a toxicidade crônica humana das inúmeras MOFs disponíveis, bem como dos seus ligantes orgânicos; ausência da possibilidade de sintetizar MOFs com aplicações biomédicas a partir de todos os metais existentes, pois muitos são tóxicos; a eficiência de encapsulação das substâncias é bastante variável, podendo ser muito baixa ou muito alta a depender da MOF, das substâncias a serem veiculadas e do método de síntese; a dificuldade de caracterização físico-química e monitoração da estabilidade dos

sistemas sintetizados pode ser uma dificuldade principalmente para a indústria de produtos para a saúde, tendo em vista a necessidade de utilização de equipamentos muito específicos para análise; e a dificuldade de obtenção/síntese de MOFs em escala industrial, pois alguns métodos de síntese apresentam difícil controle para produção em larga escala.

Certamente o número de vantagens da utilização das MOFs supera as suas limitações, pois são materiais muito versáteis e com características que favorecem sua utilização em diversas áreas, não somente na biomédica. Entretanto, é muito provável que a ausência de dados sobre sua toxicidade humana seja a maior limitação da sua utilização na área biomédica.

**Tabela 2.** Relação das vantagens e limitações das MOFs para aplicações biomédicas.

Vantagens	Limitações
1. Carreamento de substâncias com diferentes tamanhos moleculares, polaridades e origens (sintética, natural ou biológica).	1. Nem todos os metais existentes podem ser utilizados para produção de MOFs devido a sua toxicidade intrínseca.
2. Aplicação como agentes terapêuticos em doenças de diversas origens (neoplásica, infectocontagiosa, inflamatória, etc.).	2. Eficiência de encapsulação das moléculas muito variável.
3. Possibilidade de ajuste do tamanho de poro da MOF (macro e microporosas).	3. Dificuldade de caracterização físico-química e monitoração da estabilidade dos novos materiais MOFs.
4. Revestimento com diferentes materiais.	4. Ausência de dados sobre a toxicidade de inúmeras MOFs e seus respectivos ligantes orgânicos.
5. Diferentes tipos de entrega de drogas na mesma MOF.	5. Dificuldade de obtenção de MOFs em escala industrial, pois alguns métodos de síntese apresentam difícil controle para produção em larga escala.
6. Formulação de sistemas MOFs absorvíveis e biodegradáveis.	
7. Aplicação em sistemas terapêuticos e de diagnóstico/monitoramento (teranóstico) na mesma MOF.	
8. Utilização em terapia fotodinâmica.	
9. Incorporação de corantes e outros materiais para utilização em testes biológicos.	
10. Emprego na entrega de gases medicinais.	

## 2.1 Sistemas MOFs com possibilidade de aplicação no tratamento do câncer

Em países de todos os níveis de renda, o câncer é uma das principais causas de morte em todo o mundo atual. Conforme a população cresce, envelhece e a medida em que são adotados novos comportamentos de estilo de vida, aumenta-se tanto o risco do aparecimento de novos casos como o de mortes. Vários são os fatores de riscos relacionados ao estilo de vida

que podem também estar associados ao aparecimento de cânceres, como o uso do tabaco, o sedentarismo e a obesidade, tão presentes tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento e de baixa renda [13,14].

As taxas de sobrevida para pacientes com câncer têm melhorado de forma constante com a introdução de um arsenal terapêutico mais amplo. Além da cirurgia, quimioterapia e radioterapia, várias abordagens imunoterapêuticas são usadas hoje [14]. Além disso, as pesquisas com sistemas de liberação de fármacos para o potencial tratamento anticâncer tem ganhado força nos últimos anos, com especial destaque para os sistemas de liberação a base de MOFs [15]. Isto pode ser percebido a partir da análise de patentes depositadas com a utilização de MOFs com possível atividade citotóxica e/ou anticâncer.

A patente depositada por Fairen-Jimenez *et al.* (2019) [16], da *Cambridge Enterprise Limited*, refere-se a composições baseadas em MOF para entrega de moléculas de RNA interferente (iRNA) com o objetivo de provocar o silenciamento de genes cancerígenos. A patente referida mostra o uso da MOF NU-1000 (à base de zircônio) com molécula de iRNA, podendo ser RNAs interferentes curtos (siRNA) ou microRNA (miRNA) e além disso, um fator de liberação do endossôma, que é um peptídeo para facilitar a entrada da MOF na célula. A invenção permite que moléculas de iRNA sejam entregues nas células, de modo que possam interagir diretamente com seu alvo após serem liberadas no citosol. As moléculas de iRNA devem ser capazes de regular negativamente a expressão de um gene implicado na sobrevivência de células tumorais, como um gene de resistência a múltiplas drogas. A patente mostra que o tratamento pode ser entregue ao paciente a partir de várias vias de administração, tais como via oral, intravenosa, tópica, inalação ou diretamente no local do tumor. Os inventores produziram uma linhagem celular (HEK 293) que expressa uma proteína fluorescente vermelha (RFP). Produziram, também, moléculas de siRNA com sequências que correspondem a diferentes regiões da sequência desejada como alvo. No que tange a produção do sistema, a MOF foi suspensa em água e em seguida adicionada a solução com o iRNA por 3 h e em seguida, à essa mistura, foi adicionada a solução do fator de liberação endossômica, que permaneceram em contato por mais 1 h. Os resultados mostraram efeitos muitas vezes semelhante ao controle positivo, chegando a 82% de redução de células que expressavam o gene que deveria ser inibido.

Yl *et al.* (2016) [17] patentearam a síntese e utilização de uma nano MOF constituída por ferro divalente ( $\text{Fe}^{2+}$ ) e ácido cítrico, gerando o composto Fe-cit MOF, o qual é absorvido seletivamente e acumulado nas células cancerígenas, onde os íons metálicos se dissociam. Dessa forma, foi observado um efeito notável na morte das linhagens tumorais em estudo, bem

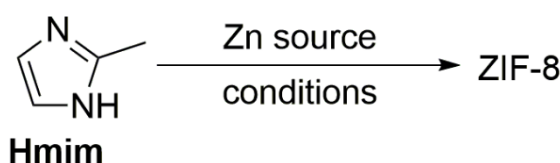
como na inibição do crescimento a partir do estresse oxidativo e do estresse osmótico gerado pela ação do sistema sintetizado. Fe-cit MOF mostrou atividade sobre várias linhagens de células cancerígenas em ensaio de citotoxicidade, tais como câncer de rim humano (293T), câncer de fibroblastos de camundongo (NIH3T3), câncer de pulmão humano (A549), de próstata humana (DU145), de fígado humano (HepG2) e câncer de cérebro humano (T98g). As concentrações mais efetivas foram de 3 e 6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , com percentuais de inibição acima de 80%. A atividade mencionada é apenas da MOF formada a partir do ácido cítrico e do  $\text{Fe}^{2+}$ . Os inventores ressaltam que Fe-cit MOF possui características biodegradáveis e ainda pode ser utilizada para carreamento de fármacos, aumentando as possibilidades de utilização.

Wang *et al.* (2017) [18], na Universidade Xidian (China), procurando solucionar problemas de solubilidade de fármacos, patentearam um interessante produto. A invenção mostrou o carreamento de uma droga lipofílica e uma hidrofílica na mesma estrutura, sendo que a hidrofílica é carreada dentro da MOF MIL-100 (uma MOF de carboxilato de ferro) e a hidrofóbica em uma bicamada lipídica do lipossoma DOPC. Os lipossomas DOPC transportavam o paclitaxel, e a MOF MIL-100 transportava a gemcitabina, sendo ambas drogas quimioterápicas. O paclitaxel precisava ser dissolvido e misturado na solução dos lipídios que formam os lipossomas DOPC, para formar o lipossoma carreado do fármaco lipossolúvel. Já a gemcitabina precisava ser adicionada a uma dispersão da MIL-100 e agitada suavemente para que o carreamento ocorresse. A partir de então, os lipossomas eram aderidos a superfície da MOF por atrações eletrostáticas. Como estes dois fármacos apresentam grandes diferenças de solubilidade aquosa, a veiculação de ambas na mesma forma farmacêutica poderia representar uma dificuldade para a tecnologia, contudo, o sistema formado conseguiu reverter essa situação para que fosse alcançado o efeito combinado destas duas substâncias.

A patente depositada por Hussein *et al.* (2019) [19], aborda a invenção de um agente terapêutico na forma de nano carreador com atividade anticâncer, configurada para liberar o fármaco após exposição ao ultrassom. A MOF em questão trata-se da Fe-NDC (a base de  $\text{Fe}^{+3}$  e ácido 2,6-naftalenodicarboxílico) e o fármaco selecionado foi a calceína, com eficiência de encapsulamento de aproximadamente 43%. A calceína é bastante usada como um medicamento modelo para mimetizar o comportamento dos medicamentos anticâncer reais por conta de sua forte fluorescência que pode ser detectada facilmente por espectroscopia na região do ultravioleta e visível (UV-Vis) ou de fluorescência, além de seu baixo custo. A aplicação de ultrassom deve acontecer na área de tratamento, com frequência entre 20 e 40 kHz, de modo que o nanocarreador libere a substância ativa no local apropriado.

Sob uma óptica ainda muito parecida, no que diz respeito a pesquisa e desenvolvimento de novas alternativas para o tratamento do câncer, Wang *et al.* (2017) [20], sintetizaram, na China, partículas coloidais de ZIF-8 (figura 5), ZIF-67 e HKUST-1 (MOF-199) contendo ácido elágico e verificaram atividade citotóxica pelo teste do MTT para a linhagem de células JAWSII de camundongo (monocítica de medula óssea). A ZIF-8 e a ZIF-67 são materiais praticamente idênticos, que compreendem a junção do 2-metilimidazol com  $Zn^{2+}$  (ZIF-8) e com  $Co^{2+}$  (ZIF-67). Já a HKUST-1 é uma MOF formada pela união do benzeno-1,3,5-tricarboxilato com unidades de metais diméricos. Foram verificados percentuais de inibição do crescimento celular de 88,9% para o sistema ácido elágico@ZIF-8, 93,2% para o sistema ácido elágico@ZIF-67, e 94,5% para o sistema ácido elágico@HKUST-1.

Figura 5. Esquema simplificado de síntese da ZIF-8.



Seguindo um raciocínio semelhante, não é difícil perceber a quantidade de trabalhos, recentemente publicados, que mostram substâncias derivadas de produtos naturais com ação citotóxica ou anticâncer, apresentando diferentes mecanismos de ação contra várias linhagens de células cancerígenas [21, 22, 23]. Além disso, é possível notar as possibilidades de desenvolvimento e síntese de sistemas de liberação modificadas com a utilização de fitoquímicos para tratar os vários tipos de cânceres, onde o principal objetivo é melhorar a biodisponibilidade do fitoquímico no local de ação, o que melhora seu perfil farmacológico. Exemplos de técnicas para criação desses sistemas com moléculas derivadas de produtos naturais são a nanoencapsulação em redes poliméricas e carreadores lipídicos (lipossomas), formação de complexos com ciclodextrinas e utilização de MOFs [15, 24, 25, 26, 27].

Concluindo a análise das patentes sobre MOFs com possibilidade de utilização da terapia anticâncer e na tentativa de melhorar as características farmacocinéticas da proteína gelonina, Zheng e Gong (2019) [28], procuraram incorporar este peptídeo na ZIF-8, e ainda revestir as nanopartículas formadas com uma vesícula extracelular de membrana. Para a síntese do sistema, uma solução aquosa do 2-metilimidazol junto com a proteína gelonina era misturada com agitação a uma segunda solução aquosa de nitrato de zinco, para formar o sistema

MOF@Proteína. A vesícula extracelular que recobria a MOF foi isolada a partir de tecido neoplásico (adenocarcinoma mamário tipo MDA-MB-231) com o intuito de facilitar a entrega do sistema no local do tumor, sendo composta pelo receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). O sistema denominado EMP (EV-MOF-Protein ou simplesmente EMP) foi testado frente a linhagens de células neoplásicas humanas e murinas, com taxa de carregamento superior a 90%.

A gelonina é uma proteína  $\alpha$ -glucosidase que desencadeia a apoptose celular clivando uma ligação glicosídica específica no rRNA e, desse modo, interrompendo a síntese proteica [29]. No entanto, além da suscetibilidade e da natureza frágil da proteína, diferentemente de outras toxinas ribossômicas (como a ricina e abrina), a gelonina não possui um domínio de translocação e, portanto, sua entrega intracelular é um grande desafio [30].

O sistema de entrega de fármaco EMP e a proteína gelonina isolada (MP) foram testados. O potencial terapêutico das nanopartículas de MP e EMP foi analisado primeiro pela avaliação da citotoxicidade *in vitro* contra células MDA-MB-231, utilizando o ensaio CCK-8. O teste revelou que a apoptose celular maciça ocorreu dentro de 6 horas após a incubação com as nanopartículas de EMP e MP, no entanto as nanopartículas EMP induziram apoptose celular significativa com uma concentração inibitória semi-máxima significativamente mais baixa ( $IC_{50}$  0,025 pM) do que aquela apresentada por MP ( $IC_{50}$  0,05 pM), mostrando doses efetivas significativamente menores que estudos anteriores [28, 29]. Em contraste, a gelonina isolada não possui citotoxicidade aparente contra células MDA-MB-231 devido à sua fraca permeabilidade à membrana. O recobrimento com a vesícula extracelular promoveu um aumento na meia-vida do sistema sintetizado. A invenção referida na patente supracitada inclui um kit com uma formulação farmacêutica sólida na forma de pó liofilizado e material instrucional. O sistema deve ser reconstituído em água para injetáveis ou solução salina antes da administração por via parenteral [28].

## **2.2 Sistemas MOFs com possibilidade de aplicação em terapia fotodinâmica e como materiais teranósticos**

A associação da luz com agentes químicos para tratar doenças, principalmente da pele, é amplamente praticada na dermatologia, sendo conhecida como fotoquimioterapia. A terapia fotodinâmica (TFD) pode ser considerada uma forma especial de deste tipo de terapia, pois utiliza um fotossensibilizante, a luz e o oxigênio, e tem sido uma modalidade terapêutica bastante usada no tratamento de vários tumores malignos. Na dermatologia, está indicada no

tratamento do câncer de pele não melanoma e, mais recentemente, vem sendo utilizada para dermatoses não neoplásicas, como as alterações relacionadas ao fotoenvelhecimento [31, 32].

A TFD nada mais é que uma reação fotoquímica utilizada com o objetivo de causar destruição seletiva de um tecido. A técnica consiste basicamente das seguintes etapas: primeiro, há a utilização de um agente sensibilizante, que pode ser de forma tópica ou sistêmica, e esse agente é retido seletivamente nos tecidos alvo do tratamento; em seguida, ocorre a irradiação com uma luz visível, a partir da qual os fotossensibilizantes, administrados exogenamente ou formados endogenamente, são ativados pela luz e transferem energia ao oxigênio molecular, gerando espécies reativas de oxigênio para induzir morte celular [31, 32].

Para além da dermatologia, a TFD tem sido aplicada para tratamento de outras doenças, que não as de pele, tais como para o tratamento de doença inflamatória periodontal e outras doenças bucais [32]; para tratamento de tumores e cânceres gastrointestinais, cerebrais, broncopulmonares, de orofaringe, do endométrio e carcinoma da bexiga [33, 34]; usada com ação antimicrobiana [35]; além da possibilidade de uso para diagnóstico [36, 37].

Dando continuidade a análise de patentes relacionando MOFs com potencial uso biomédico, a MOF ZIF-8 merece destaque devido ao número de patentes onde é utilizada. He *et al.* (2019) [38], no *Shanghai National Engineering Research Center For Nanotechnology Co. Ltd* (China), depositaram uma patente que se refere ao método de preparação de uma sonda terapêutica fototérmica e sensível ao pH com base na MOF ZIF-8 para utilização em TFD. No processo de síntese, o composto IR-780 pode ser diretamente encapsulado na ZIF-8. Essa substância (IR-780) pode ser considerada um bom material para diagnóstico devido a sua forte absorção nos comprimentos de onda na região do infravermelho próximo. Também é considerada um promissor agente anticâncer devido sua boa afinidade por tecidos tumorais e facilidade de conversão de energia luminosa em energia térmica, o que aquece a região e mata as células tumorais, mostrando-se um excelente agente para terapia fototérmica e fotodinâmica.

Seguindo esta mesma perspectiva de utilização de MOFs para terapia fotodinâmica, Nie *et al.* (2018) [39] depositaram uma patente que se refere a nanopartículas de MOF com dióxido de manganês apresentando estrutura *core-shell* (núcleo-casca), sendo que o interior (núcleo) é a MOF, o exterior (casca) é revestido por dióxido de manganês. A MOF em questão trata-se da PCN-224, formada pela complexação de tetraquis(4-carboxifenil)porfirina com átomos de zircônio, gerando o composto PCN-224@MnO<sub>2</sub>, com capacidade de fluorescência. As nanopartículas de MOF geralmente possuem alta permeabilidade e retenção em vasos sanguíneos tumorais, penetrando no tumor através destes vasos e permanecendo nos tecidos por mais tempo. A camada de dióxido de manganês que recobre a superfície da partícula de MOF



citada anteriormente pode catalisar a decomposição do peróxido de hidrogênio presente nas células para gerar o oxigênio necessário na TFD, o que conseqüentemente provocará a morte das células tumorais.

No entanto, existe ainda uma grande lacuna na estabilidade e na capacidade de reconhecimento específico das MOFs e esse problema pode ser solucionado realizando algumas modificações estruturais para que ambos os compostos consigam agir simultaneamente. Uma destas estratégias é a cobertura da superfície da MOF, originando um material *core-shell*, e fazendo com que o tamanho da partícula atenda ao tamanho ideal para melhorar a permeabilidade e a retenção, aumentando a estabilidade e a capacidade de reconhecimento específico. Os testes não foram realizados em células neoplásicas, no entanto, foi comprovada a capacidade do sistema PCN-224@MnO<sub>2</sub> de gerar oxigênio molecular e oxigênio singlete *in vitro*, bem como a capacidade de fluorescência [39].

Dando seguimento a este tema tão fascinante, saindo um pouco da possibilidade de utilização de materiais MOFs em terapia fotodinâmica e entrando na possibilidade de uso como compostos teranósticos, este termo (teranóstico) significa, literalmente, a união das palavras “terapêutico” e “diagnóstico”. O teranóstico combina terapia e diagnóstico para criar e estabelecer terapias mais específicas e individualizadas para várias patologias, assim como para trazer uma união de aplicações diagnósticas e terapêuticas em um único agente, levando assim a um paradigma terapêutico promissor envolvendo diagnóstico, administração de drogas e monitoramento da resposta ao tratamento [40, 41]. Vários são os materiais utilizados na produção de compostos teranósticos, tais como dendrímeros, lipossomas, nanopartículas magnéticas e de ouro, nanotubos, fulerenos e microbolhas, com possibilidade de utilização em várias áreas, como na quimioterapia, bioterapia, fototerapia e termoterapia [41], além da possibilidade de uso em doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson, doença de Alzheimer, doença de Huntington e em casos de epilepsia [42].

O surgimento da nanotecnologia ofereceu uma plataforma para combinar diagnóstico e terapia de forma muito mais próxima do que era antes. Imagens de ressonância magnética, tomografia por emissão de pósitrons e tomografia computadorizada por emissão de fóton único estão disponíveis para rastrear os sistemas teranósticos e de imagem clínica após a entrega das substâncias no local de ação pretendido [42, 43].

A nanomedicina, que é a aplicação da nanotecnologia para diagnosticar, tratar e prevenir doenças a nível celular e molecular, também pode ser eficiente para o desenvolvimento de candidatos teranósticos para combinar diagnóstico e terapia simultaneamente. A nanomedicina

teranóstica avançada é multifuncional por natureza, capaz de diagnosticar e administrar fármacos às células-alvo com a ajuda de ligantes e biomarcadores direcionados [40].

Continuando nesta perspectiva, a patente depositada por Fu *et al.* (2015) [44] traz em seu texto os métodos de preparação de uma MOF dirigida por imagens, a qual apresenta boa biocompatibilidade e capacidade de ressonância magnética. O material criado trata-se de uma esfera magnética com capacidade de geração de imagens, e seu invólucro é a estrutura organometálica. Os sais metálicos usados na preparação da MOF são o tetracloreto de zircônio, nitrato de alumínio anidro, cloreto de alumínio hexa-hidratado, cloreto férrico hexa-hidratado ou nitrato de zinco hexa-hidratado, e o ligante orgânico é ácido 2-aminotereftálico. O ácido hialurônico e o ácido fólico foram utilizados como moléculas teste nos experimentos dos inventores, onde o grupo carboxila destes ácidos era utilizado na reação para formar a estrutura organometálica.

As principais vantagens da invenção tratam-se da fusão entre a unidade de carreamento de fármaco (a MOF), a unidade de imagem (esfera magnética), bem como a capacidade do carreador suportar altas doses de fármaco, aumentando a concentração de substâncias ativas no tecido-alvo. O ácido hialurônico ou ácido fólico podem identificar especificamente células cancerígenas, reduzir efeitos tóxicos e colaterais em tecidos normais, fornecer alta eficiência e baixa toxicidade para o sistema [44]. A introdução da unidade de ressonância magnética pode ser útil para realizar o monitoramento dinâmico da distribuição de medicamentos e efeito do sistema administrado, melhorando a eficácia do tratamento.

O desenvolvimento de um nanossistema teranóstico integrado com imagens multimodais é um dos pontos críticos da pesquisa de materiais MOFs. Embora um grande número de nanossistemas de administração de medicamentos com MOFs tenha sido desenvolvido com sucesso, as suas capacidades de geração de imagem precisam ser aprimoradas para que seu uso como teranósticos tenha maior sucesso. A patente depositada por Sun *et al.* (2019) [45], na Universidade de Shanghai (China), propõe um sistema de carreamento duplo de fármaco, sensível ao pH, o qual visa alcançar o tratamento sinérgico a partir do uso de dois medicamentos quimioterápicos no mesmo veículo funcional, melhorando sua eficácia. Os fármacos usados foram a doxorrubicina e a 5-fluorouracila. A MOF utilizada é a base de  $Zn^{2+}$  com o imidazol-2-carbaldeído. Juntas, as substâncias formaram um sistema estável, biocompatível e que pode atender à integração de diagnóstico e tratamento, pois fornecem imagens por fluorescência e ressonância magnética, bem como entrega os fármacos com ação quimioterápica.

### 2.3 Sistemas MOFs com possibilidade de aplicação para o tratamento da doença de Parkinson e doença de Chagas

As duas doenças tratadas neste tópico estão aqui reunidas pois na busca das patentes, obteve-se como resultado somente uma patente relacionando uso terapêutico de MOFs com cada uma destas doenças, coincidentemente a MOF foi a ZIF-8 para ambas.

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, a qual se manifesta por sintomas que podem ser considerados motores e não motores. Estima-se que a doença afete 4 milhões de pessoas em todo o mundo, com 0,3% de prevalência nos países industrializados. Dificilmente é observada em pacientes com menos de 40 anos, no entanto, a incidência aumenta com a idade, de modo que a estimativa para pessoas com mais de 80 anos de idade é de aproximadamente 3%. A DP é caracterizada pela acumulação da proteína  $\alpha$ -sinucleína, que se agrega de forma anômala no tecido neuronal, originando os corpos de Lewy, característica patológica típica da DP [46, 47].

Os principais sintomas relacionados a DP são os sintomas motores, incluindo o tremor de repouso, bradicinesia (diminuição progressiva da velocidade e amplitude dos movimentos), instabilidade postural e rigidez. São exemplos de sintomas não motores as manifestações neuropsiquiátricas da doença como deterioração cognitiva, depressão, ansiedade, psicose, apatia e fadiga. Além disso, outros sintomas gastrointestinais, visuais e distúrbios do sono podem ocorrer [46, 47, 48].

A patente depositada por Li *et al.* (2019) [49] traz a síntese a aplicação da ZIF-8 ligada a enzima superóxido dismutase (SOD), formando o nanosistema denominado SOD@ZIF-8. Os inventores descrevem, ainda, a aplicação do mesmo na preparação de medicamentos para o tratamento da Doença de Parkinson. A estabilidade da enzima foi aprimorada tanto frente a mudanças de temperaturas como mudanças de pH (suportando melhor ambientes ácidos), devido a ligação a estrutura da ZIF-8.

A patologia da DP envolve a degradação de neurônios dopaminérgicos na substância negra do cérebro, o que leva, principalmente, a disfunção motora, como dito anteriormente. O peso do cérebro representa apenas cerca de 2% do peso corporal, muito embora consuma cerca de 20% de oxigênio metabólico. Caso o teor de glutatona produzida pelas células neuronais seja insuficiente, a capacidade do cérebro de eliminar espécies metabólicas reativas de oxigênio é limitada, uma vez que a glutatona é um antioxidante endógeno. Dessa forma, os neurônios são as células mais suscetíveis à produção excessiva de espécies reativas de oxigênio e a falta de antioxidantes, bem como as células mais sensíveis ao dano oxidativo [50, 51, 52].

A SOD é um membro importante da família das enzimas antioxidantes, fazendo parte da primeira linha de defesa deste tipo de reforço no organismo dos seres humanos. Dessa forma, é de significativa importância sua ação em várias doenças provocadas ou exacerbadas por espécies reativas de oxigênio geradas de forma excessiva. Apesar dos efeitos importantes da SOD, ainda existem muitos desafios para seu uso em tratamentos *in vivo*, como baixa estabilidade, baixa capacidade de absorção gastrointestinal e baixa capacidade de atravessar biomembranas, os quais podem ser contornados com uso de tecnologia apropriada [53, 54].

Recentemente, as MOFs se tornaram um material eficaz para a pesquisa de imobilização enzimática, podendo ser utilizados mecanismos que incluem principalmente adsorção, ligação covalente, difusão e coprecipitação. A tecnologia de mineralização biomimética foi utilizada na imobilização da SOD na ZIF-8, pois esta técnica apresenta algumas vantagens como condições operacionais amenas, menor impacto na conformação e atividade enzimática, melhor biocompatibilidade e estabilidade do material. O princípio da técnica consiste em formar uma ligação de coordenação entre o grupo amino da SOD e o íon zinco da ZIF-8. Sendo assim, a estratégia de montagem de enzimas de mineralização biomimética pode imobilizar enzimas com maior peso molecular em materiais MOF, melhorar o desempenho catalítico das enzimas e, finalmente, ampliar a aplicação de enzimas nos campos da biocatálise e engenharia biomédica [49].

Os inventores relatam, ainda, que o sistema SOD@ZIF-8 pôde reduzir efetivamente o oxigênio reativo produzido em experimentação *in vitro*, no qual foi usada a linhagem celular de neuroblastoma humano (SH-SY5Y) como modelo de Parkinson para avaliar as espécies reativas de oxigênio induzidas por estimulação. Na concentração de 60 µg/mL, o sistema reduziu de forma efetiva as espécies reativas de oxigênio e a apoptose causada pelo excesso radicalar, desempenhando um papel eficaz na proteção das células. Estudos *in vivo* foram realizados utilizando ratos para modelo de Doença Parkinson da linhagem C57BL/6J sensibilizados com MPTP intraperitoneal, um pró-fármaco da neurotoxina MPP<sup>+</sup>, que provoca sintomas permanentes da doença de Parkinson. Os resultados evidenciaram que a administração intravenosa de SOD@ZIF-8 na dose de 2 µg/kg pôde efetivamente reduzir a disfunção motora nos animais testados, mostrando um efeito terapêutico significativo para o tratamento da DP [49].

Saindo do campo das doenças neurodegenerativas e entrando na área das doenças negligenciadas, principalmente aquelas provocadas por parasitos, temos a Doença de Chagas (DC), um exemplo muito atual de parasitose reemergente não somente em países em subdesenvolvidos, provocada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi* [55, 56].

A doença de Chagas é endêmica em mais de vinte países da América Latina, atingindo áreas que vão desde o sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina e Chile. Ela está tradicionalmente confinada a áreas rurais pobres da América Central e do Sul, onde a transmissão vetorial é a principal via de contágio, deixando moradores de casas infestadas continuamente expostos a picadas de vetores [57, 58].

Esta patologia apresenta-se em sua forma clínica, classicamente, em uma fase aguda (também chamada de inicial), seguida da fase crônica, que pode ser categorizada pelas formas indeterminada, cardíaca ou digestiva, com diferentes manifestações clínicas [59]. A doença aguda grave ocorre em menos de 1% dos pacientes e as manifestações clínicas incluem miocardite aguda, derrame pericárdico e/ou meningoencefalite [59, 60]. Pacientes com a forma indeterminada da doença apresentam excelente prognóstico e expectativa de vida semelhante à de indivíduos sem a DC, embora alguns apresentem respostas anormais quando testados por exames cardíacos não invasivos [61, 62]. De uma forma geral, cerca de 30% dos pacientes desenvolvem a DC crônica sintomática 2 décadas após a infecção inicial [59, 63]. As apresentações clínicas dessa fase estão relacionadas ao envolvimento patológico de órgãos específicos, principalmente o coração, o esôfago ou o cólon. A cardiopatia é, sem dúvidas, o aspecto clínico mais importante da DC devido à sua frequência e gravidade. A fase crônica dura por toda a vida e resulta em uma taxa de sobrevivência mais curta [63, 64, 65].

Existem pouquíssimas escolhas terapêuticas para utilização na DC, bem como há grande possibilidade de aparecimento de efeitos colaterais apresentados pelo fármaco de escolha, o benznidazol, dessa forma, a patente depositada por Rolim-Neto *et al.* (2016) [66] (Brasil) aborda a invenção de um sistema *drug delivery* a base da ZIF-8 e do benznidazol. Apesar da sua toxicidade e baixa solubilidade em água, o benznidazol (BNZ) tem sido utilizado como único agente antichagásico, embora apresente ressalvas na terapia atual da DC. O incremento da solubilidade aquosa dos fármacos é um dos principais objetivos da tecnologia farmacêutica e que tem como consequência o aumento da biodisponibilidade dos fármacos. Este fato é extremamente importante para a redução da incidência dos efeitos adversos e para a manutenção das concentrações plasmáticas dentro do índice terapêutico seguro.

O sistema BNZ@ZIF-8 foi sintetizado pelo método de co-precipitação, em que a solução do benznidazol é adicionada a solução da ZIF-8 sob agitação magnética por 4 dias. A caracterização do sistema se deu por diversas técnicas analíticas como infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), calorimetria exploratória diferencial (DSC), termogravimetria (TG), difratometria de raios X (DR-X) e testes de liberação *in vitro*. Os resultados apresentados na patente sugerem que o sistema formado traz um benefício a

solubilidade em meios tampões acetato e fosfato (pH 4,5 e 7,6), funcionando com um sistema de liberação modificada. O meio com pH 4,5, o qual apresenta condições semelhantes ao meio infectado com células com *T. cruzi*, obteve liberação de 80% do fármaco em 2 h de experimento, diferentemente do pH 7,6, próximo do pH sanguíneo, que obteve liberação de 80% somente após 7 h de experimentação. Dessa forma, a modulação da liberação do fármaco foi confirmada pelos inventores e isto pode evitar a incidência de efeitos adversos, oscilações de concentração plasmática e ainda aumentaria a adesão ao tratamento pelo paciente devido a quantidade reduzida de administrações do medicamento [66].

## 2.4 Sistemas MOFs aplicados em outros biomateriais

Trabalhos um pouco diferentes dos mais comumente publicados mostram a encapsulação de moléculas MOFs cujo diâmetro da molécula carregada é maior que o poro da própria MOF, como é o caso da patente depositada por Chia-Kuang *et al.* (2017) [67]. A presente patente mostra a encapsulação da rodamina 6G na ZIF-8, gerando o sistema R6G@ZIF-8. O método de preparação da invenção utiliza reações de troca de ligantes da ZIF-8, a qual abre a sua estrutura molecular, resultando na expansão do tamanho da abertura do poro, permitindo que a molécula se difunda para seu interior. Após a incorporação da molécula, a abertura que estava temporariamente maior, retoma seu tamanho inicial, aprisionando a molécula desejada no poro do MOF. Uma vantagem significativa desse tipo de abordagem é a possibilidade de encapsular moléculas com tamanho maiores que os poros das MOFs disponíveis.

A rodamina 6G é um corante catiônico que apresenta fluorescência. Normalmente corantes catiônicos deste tipo são usados em lasers e como moléculas de prova em diversas aplicações biológicas, principalmente por conta de sua baixa toxicidade, eficiência quântica, pequena dependência de fatores ambientais e suas características fluorescentes [68, 69]. Corantes rodamina são comumente usados em aplicações biotecnológicas tais como microscopia de fluorescência, citometria de fluxo, espectroscopia de correlação de fluorescência e testes ELISA. Sua solubilidade em água é baixa e dessa maneira há uma tendência à formação de dímeros, que muda o espectro de absorção em torno do seu pico principal no espectro visível. Caso a rodamina 6G esteja dentro do poro da ZIF-8, não há possibilidade de formação de dímeros, melhorando os aspectos de sua utilização biomédica [67, 70, 71].

Outra possibilidade de aplicação biomédica a base de MOF está descrita na patente depositada por Dor-Zidon (2017) [72], que se refere a aparelhos e métodos para armazenar gases ou vapores em uma MOF, de modo que esses gases possam ser entregues a um paciente.

Gases como o oxigênio, óxido nitroso ou dióxido de carbono podem ser administrados em um paciente por um sistema de entrega de gases. Eles podem, ainda, serem condicionados para melhorar a eficácia do tratamento para o paciente, onde o condicionamento pode incluir seu aquecimento e/ou umidificação. Já foram desenvolvidos sistemas que atomizam ou nebulizam a água líquida em gases fornecidos a pacientes, no entanto, esses sistemas podem ser caros, pesados e podem ser facilmente contaminados se manuseados incorretamente [72, 73].

Na patente é divulgado um sistema que pode conter uma MOF armazenada em um recipiente com vapor, como vapor de água, de modo que o aquecimento (ou vibração) do recipiente libere o vapor da MOF em um fluxo de gases, condicionando assim os gases com o vapor d'água. A MOF pode carrear gases como o dióxido de carbono, oxigênio, óxido nitroso, argônio, nitrogênio, hélio ou ainda um medicamento. O sistema gás@MOF pode ser armazenado em um recipiente, cartucho, câmara ou tubo, e é conectado ao paciente por uma interface, que pode ser uma máscara facial, tubo endotraqueal, cânula nasal, máscara nasal, máscara oral, máscara traqueal, cânula laparoscópica ou difusor. A MOF em questão é a mmen-Mg<sub>2</sub> (dobpdc) ou a Cu-BTC (a base de cobre e benzeno-1,3,5-tricarboxilato), também conhecida como HKUST [72].

### 3 OPINIÃO DO ESPECIALISTA

Atualmente, sabe-se que as MOFs têm aplicações no armazenamento e/ou conversão de energia, óptica não linear, luminescência, separação de gases, sensoriamento, imagens médicas, entre outros. Esses materiais possuem diversas aplicações industriais sendo que a pesquisa por fonte renovável de energia e as características físico-químicas dessas estruturas ampliam o interesse por novas aplicações.

Na área das ciências farmacêuticas, a utilização de MOFs na formação de sistemas de *drug delivery* vem ganhando destaque na literatura científica e, conseqüentemente, aumentando o interesse do setor produtivo. Em 2006, Horcajada e colaboradores utilizaram os Materiais do Instituto Lavoisier (MIL) e o cromo como metal, obtendo as MOFs MIL-100 e MIL-101. Esses pesquisadores propuseram pela primeira vez que as MOFs tinham potencial na liberação de medicamentos, devido à considerável capacidade de carga (tamanho dos poros e área de

superfície) e comportamento de liberação controlada. A pesquisa de Horcajada serviu de base para os diversos trabalhos nessa área [74].

O que favorece o uso de MOFs em sistemas de entrega de medicamentos é a baixa toxicidade dos metais usados na produção. Devido à grande variedade de composições químicas, candidatos aceitáveis para MOFs podem ser facilmente obtidos, e isso é percebido pelo fato de já existirem MOFs com elementos químicos de todos os grupos da tabela periódica [75]. Os metais mais adequados são cálcio (Ca), cobre (Cu), manganês (Mn), magnésio (Mg), zinco (Zn), ferro (Fe), titânio (Ti) e zircônio (Zr). No entanto, os dados biológicos ainda são limitados, bem como os dados toxicológicos.

Alguns estudos recentes mostram dados sobre a biocompatibilidade e a toxicidade de algumas MOFs mais comuns, tais como a ZIF-8 e a MIL-160, exemplos de MOF hidrofóbica e hidrofílica, respectivamente. ZIF-8 mostrou-se biocompatível em doses inferiores a 30  $\mu\text{g/mL}$ . A partir dessa concentração foram observados efeitos prejudiciais no metabolismo celular, onde vias apoptóticas eram ativadas devido aos íons zinco liberados e que excediam as condições homeostáticas [76]. MIL-160 apresentou menor toxicidade que a ZIF-8 em estudo comparativo das duas MOFs para toxicidade em células epiteliais brônquicas, onde MIL-160 apresentou  $\text{IC}_{50}$  (concentração de MOF necessária para inibir o crescimento celular em 50%) de 421  $\mu\text{g/mL}$  e ZIF-8 apresentou  $\text{IC}_{50}$  de 57  $\mu\text{g/mL}$ . As diferenças observadas na toxicidade entre as duas MOFs são provavelmente devido às suas características de hidrofobicidade tão distintas [77]. Estudos já demonstraram que quanto mais hidrofóbica for a MOF, mais prejudiciais as células elas serão pelo fato de interagirem mais fortemente com sistemas biológicos. Dados sobre a toxicidade de algumas MOFs como MIL-100, MIL-127, MIL-88A, MIL-88B, UiO-66, ZIF-8, entre outras, podem ser observados no trabalho Tamames-Tabar *et al.* [78].

Apesar dos poucos estudos sobre toxicidade destes materiais, os avanços nas pesquisas com a utilização de MOFs tem crescido de forma exponencial nos últimos 10 anos e tem trazido a tona possibilidades de síntese e avaliação farmacológica de sistemas de *drug delivery* de fácil obtenção e com alta reprodutibilidade, o que impacta de forma positiva no setor de tecnologia do desenvolvimento de medicamentos. As principais pesquisas revelam resultados promissores na área de farmacologia, principalmente na oncofarmacologia, onde existem possibilidades bastante reais desses sistemas desenvolvidos tornarem-se medicamentos na prática clínica, oferecendo melhoras nos perfis terapêuticos. No entanto, é possível que a indústria farmacêutica não esteja percebendo esse avanço tão significativo e por este motivo ainda não temos medicamentos disponibilizados na clínica veiculados em MOFs. É possível, também, que a



caracterização físico-química desses sistemas seja mais um impasse para a sua produção e controle de qualidade em larga escala.

Uma outra área, bastante similar a anteriormente discutida, que tem ganhado representantes da utilização de MOFs, é a teranóstica. Unir, em um único insumo, a possibilidade de realizar diagnóstico e/ou monitoramento de uma doença, e ao mesmo tempo tratá-la, parece futurista, mas já é bastante frequente no meio biomédico. Neste campo reside mais uma grande possibilidade de utilização e aplicação de MOFs, pois a maioria dos ligantes orgânicos utilizados para sua síntese são moléculas capazes de emitir fluorescência, permitindo seu monitoramento biológico.

A partir desta análise, fica evidente que os diferentes tipos de MOF e suas características físico-químicas demonstram o potencial de uso dessas estruturas em diversas áreas. Além disso, as MOFs têm uma natureza versátil, permitindo não só alterar o tamanho dos poros e a forma da estrutura, mas também as suas propriedades químicas. Dada a ampla gama de ligantes orgânicos e íons metálicos, aumenta a possibilidade de selecionar componentes apropriados para fins biomédicos. Não obstante, as MOFs possuem grandes áreas superficiais e grandes poros, o que se traduz em grandes possibilidades de incorporações de diversos fármacos. Entre as MOFs, a Zeolitic Imidazolate Framework-8 (ZIF-8), destaca-se no desenvolvimento de sistemas de *drug delivery* devido a todas essas características associada a fácil obtenção.

Sendo assim, é possível imaginar que a pesquisa com os materiais MOFs, apesar dos grandes e recentes avanços, ainda está iniciando. Esta especulação é possível quando se observa que, apesar das pesquisas terem aumentado em número e em qualidade, ainda temos pouquíssimos materiais biomédicos disponíveis no mercado com a utilização desses insumos tão surpreendentes e versáteis. É muito possível que, nos próximos 5 a 10 anos, tenhamos medicamentos e outros materiais biomédicos no mercado produzidos a partir da utilização de MOFs, proporcionando ganhos em diversas áreas da saúde.

**REFERÊNCIAS**

- [1] Furukawa H, Cordova KE, O’Keeffe M, *et al.* The Chemistry and Applications of Metal–Organic Frameworks. *Science*. 2013;341(6149):1230444–1230444.  
<https://doi.org/10.1126/science.1230444>
- [2] Doonan C, Riccò R, Liang K, *et al.* Metal–Organic Frameworks at the Biointerface: Synthetic Strategies and Applications. *Acc. Chem. Res.* 2017;50(6):1423–1432.  
<https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00090>
- [3] Jiao L, Seow JYR, Skinner WS, *et al.* Metal–Organic Frameworks: Structures and Functional Applications. *Mater. Today*. 2019;27-43–68. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2018.10.038>
- [4] Campagnol N, Souza ER, de Vos DE, *et al.* Luminescent Terbium-Containing Metal–Organic Framework Films: New Approaches for the Electrochemical Synthesis and Application as Detectors for Explosives. *Chem. Commun.* 2014;50(83):12545–12547.  
<https://doi.org/10.1039/C4CC05742B>
- [5] Zhang Y, Bo X, Nsabimana A, *et al.* Electrocatalytically Active Cobalt-Based Metal–Organic Framework with Incorporated Macroporous Carbon Composite for Electrochemical Applications. *J. Mat. Chem. A*. 2015;3(2):732–738. <https://doi.org/10.1039/C4TA04411H>
- [6] Tseng YJ, Wu JY. Reversible Structural Transformations between a Chain Polymer and a Metallo cage Induced by Anion Templation. *Inorganica Chim. Acta*. 2017;455:241–246.  
<https://doi.org/10.1016/j.ica.2016.11.007>
- [7] Fang M, Wu C, Yang Z, *et al.* ZIF-8/PDMS Mixed Matrix Membranes for Propane/Nitrogen Mixture Separation: Experimental Result and Permeation Model Validation. *J. Membrane Sci.* 2015;474:103–113. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2014.09.040>
- [8] Vasconcelos IB, Silva TG, Militão GCG, *et al.* Cytotoxicity and Slow Release of the Anti-Cancer Drug Doxorubicin from ZIF-8. *RSC Adv.* 2012;2(25):9437-9442.  
<https://doi.org/10.1039/c2ra21087h>
- [9] Wang HS. Metal–Organic Frameworks for Biosensing and Bioimaging Applications. *Coord. Chem. Rev.* 2017;349:139–155. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.08.015>
- [10] Yap MH, Fow KL, Chen GZ. Synthesis and Applications of MOF-Derived Porous Nanostructures. *Green Energy Environ.* 2017;2(3):218–245.  
<https://doi.org/10.1016/j.gee.2017.05.003>
- [11] Sun CY, Qin C, Wang XL *et al.* Metal-Organic Frameworks as Potential Drug Delivery Systems. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2013;10(1):89–101.  
<https://doi.org/10.1517/17425247.2013.741583>

- [12] Zhuang J, Young AP, Tsung CK. Integration of Biomolecules with Metal-Organic Frameworks. *Small*. 2017;13(32):1700880. <https://doi.org/10.1002/sml.201700880>
- [13] Torre LA, Siegel RL, Ward EM, *et al*. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):16-27. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0578>
- [14] Young MRI. Redirecting the focus of cancer immunotherapy to premalignant conditions. *Cancer Lett*. 2017;10(391):83-88. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.01.022>
- [15] Cai M, Chen G, Qin L, *et al*. Metal Organic Frameworks as Drug Targeting Delivery Vehicles in the Treatment of Cancer. *Pharmaceutics*. 2020;12(3):232. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030232>
- \* Sumariza um grande número de MOFs e seus usos como agentes para o tratamento do câncer.
- [16] Fairen-Jimenez D, Kaminski Schierle G, Teplensky M, *et al*. Metal organic framework-based compositions and uses thereof [Internet]. (WO2019086542), 2019. Available from [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en\\_EP&FT=D&date=20190509&CC=WO&NR=2019086542A1&KC=A1](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20190509&CC=WO&NR=2019086542A1&KC=A1)
- [17] Yi KS, Goo HC. Metal-organic framework composition preparing method thereof drug including composition thereof and drug delivery vehicle thereof [Internet]. (KR20160124398), 2016. Available from [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en\\_EP&FT=D&date=20161027&CC=KR&NR=20160124398A&KC=A](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20161027&CC=KR&NR=20160124398A&KC=A)
- [18] Wang Z, Qiao C, Zhang R, *et al*. Surface functionalization modification method for metal organic framework (MOF) material based on liposome membrane [Internet]. (CN107189074), 2017. Available from [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en\\_EP&FT=D&date=20170922&CC=CN&NR=107189074A&KC=A](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20170922&CC=CN&NR=107189074A&KC=A)
- [19] Husseini G, Sabouni R, Ibrahim M. Ultrasound triggered release from metal organic framework nanocarriers [Internet]. (US2019247502), 2019. Available from [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2019247502A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20190815&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2019247502A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20190815&DB=&locale=en_EP)
- [20] Wang H, Zhu W, Li Z, *et al*. Preparation method of metal polyphenol vesicle material with micrometer/nanometer multilayer composite structure [Internet]. (CN106565964), 2017. Available from

[https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en\\_EP&FT=D&date=20170419&CC=CN&NR=106565964A&KC=A](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20170419&CC=CN&NR=106565964A&KC=A)

- [21] Oliveira-Júnior RG, Bonnet A, Braconnier E. *et al.* Bixin, an apocarotenoid isolated from *Bixa orellana* L., sensitizes human melanoma cells to dacarbazine-induced apoptosis through ROS-mediated cytotoxicity. *Food Chem. Toxicol.* 2019;125:549–561.  
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.02.013>
- [22] Oliveira-Júnior RG, Ferraz CAA, Pereira ECV, *et al.* Phytochemical Analysis and Cytotoxic Activity of *Cnidioscolus quercifolius* Pohl (Euphorbiaceae) against Prostate (PC3 and PC3-M) and Breast (MCF-7) Cancer Cells. *Pharmacogn. Mag.* 2019;15(60):24-28.  
[https://doi.org/10.4103/pm.pm\\_6\\_18](https://doi.org/10.4103/pm.pm_6_18)
- [23] Rocha SMM, Cardoso PCS, Bahia MO, *et al.* Effect of the kaurenoic acid on genotoxicity and cell cycle progression in cervical cancer cells lines. *Toxicol. in Vitro.* 2019;57:126-131.  
<https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.02.022>
- [24] Silva-Fiho CJA, Freitas PGC, Oliveira FCE, *et al.* Nanoencapsulation of triterpene 3 $\beta$ ,6 $\beta$ ,16 $\beta$ -trihydroxylup-20(29)-ene from *Combretum leprosum* as strategy to improve its cytotoxicity against cancer cell lines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2020;30:127469.  
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127469>
- [25] Oliveira AP, Silva ALN, Viana LGFC, *et al.*  $\beta$ -Cyclodextrin complex improves the bioavailability and antitumor potential of cirsiolol, a flavone isolated from *Leonotis nepetifolia* (Lamiaceae). *Heliyon.* 2019;5:e01692. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01692>
- [26] Amantino CF, Baptista-Neto A, Badino AC, *et al.* Anthraquinone encapsulation into polymeric nanocapsules as a new drug from biotechnological origin designed for photodynamic therapy. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2020;31:101815.  
<https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101815>
- [27] Simão DO, Honorato TD, Gobo GG, *et al.* Preparation and cytotoxicity of lipid nanocarriers containing a hydrophobic flavanone. *Colloid Surface A.* 2020;601:124982.  
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.124982>
- [28] Zheng S, Gong C. Nanoparticle for protein delivery [Internet]. (WO2019227091), 2019. Available from  
[https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en\\_EP&FT=D&date=20191128&CC=WO&NR=2019227091A1&KC=A1](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20191128&CC=WO&NR=2019227091A1&KC=A1)
- [29] Veenendaal LM, Jin H, Ran S, *et al.* *In vitro* and *in vivo* studies of a VEGF121/rGelolin chimeric fusion toxin targeting the neovasculature of solid tumors. *PNAS.* 2002;99(12):7866-7871. <https://doi.org/10.1073/pnas.122157899>

- [30] Chu TC, Marks-III JW, Lavery LA, *et al.* Aptamer:Toxin Conjugates that Specifically Target Prostate Tumor Cells. *Cancer Res.* 2006;66(12):5989-5992. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4583>
- [31] Issa MCA, Manela-Azulay M. Terapia fotodinâmica: revisão da literatura e documentação iconográfica. *An Bras Dermatol.* 2010;85(4):501-511. Available from <https://www.scielo.br/pdf/abd/v85n4/v85n4a11.pdf>
- [32] Prażmo EJ, Kwaśny M, Łapiński M, *et al.* Photodynamic Therapy As a Promising Method Used in the Treatment of Oral Diseases. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(4):799-807. . <https://doi.org/10.17219/acem/32488>
- [33] Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol.* 1998;134(2):207-214. <https://doi.org/10.1001/archderm.134.2.207>
- [34] Zhang Q, Li L. Photodynamic combinational therapy in cancer treatment. *JBUON.* 2018;23(3):561-567. Available from <https://www.jbuon.com/archive/23-3-561.pdf>
- [35] Chambrone L, Wang HL, Romanos GE. Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of periodontitis and peri-implantitis: An American Academy of Periodontology best evidence review. *J Periodontol.* 2018;89:783-803. <https://doi.org/10.1902/jop.2017.170172>
- [36] Fritsch C, Lang K, Neuse W, *et al.* Photodynamic Diagnosis and Therapy in Dermatology. *Skin Pharmacol. Physiol.* 1998;11:358-373. <https://doi.org/10.1159/000029858>
- [37] Dobson J, Queiroz GF, Golding JP, Photodynamic therapy and diagnosis: Principles and comparative aspects. *Vet. J.* 2018;233:8-18. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.11.012>
- [38] He D, Xu Y, Zhang Z, *et al.* Preparation method of pH sensitive and photothermal therapeutic probe based on metal organic framework ZIF-8 [Internet]. (CN109529036), 2019. Available from [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en\\_EP&FT=D&date=20190329&CC=CN&NR=109529036A&KC=A](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20190329&CC=CN&NR=109529036A&KC=A)
- [39] Nie G, Zhang L, Li L, *et al.* MOF-manganese dioxide microspheres, and preparation method and application thereof [Internet]. (CN108219155), 2018. Available from [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=108219155A&KC=A&FT=D&ND=3&date=20180629&DB=&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=CN&NR=108219155A&KC=A&FT=D&ND=3&date=20180629&DB=&locale=en_EP)
- [40] Saumya S, Saloni J, Deepak K, *et al.* A Review on -Theranostics: An Approach to Targeted Diagnosis and Therapy. *AJPRD.* 2019;7(2):63-69. <https://doi.org/10.22270/ajprd.v7i2.463>
- [41] Thangadurai M, Nalliapan G, Janardhanam DS, *et al.* Theranostics an Emerging Paradigm- a Review. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences.* 2018;17(11):01-07. <https://doi.org/10.9790/0853-1711010107>

- [42] Ramanathan S, Archunan G, Sivakumar M, *et al.* Theranostic applications of nanoparticles in neurodegenerative disorders. *Int. J. Nanomedicine*. 2018;13:5561–5576.  
<https://doi.org/10.2147/IJN.S149022>
- [43] Sikkandhar MG, Nedumaran AM, Ravichandar R, *et al.* Theranostic Probes for Targeting Tumor Microenvironment: An Overview. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:1036;  
<https://doi.org/10.3390/ijms18051036>
- [44] Fu Y, Zou Q, Zhang X, *et al.* Magnetic resonance imaging guided targeting metal organic framework drug carrier preparation method [Internet]. (CN104815340), 2015. Available from [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en\\_EP&FT=D&date=20150805&CC=CN&NR=104815340A&KC=A](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20150805&CC=CN&NR=104815340A&KC=A)
- [45] Sun L, Ling D, Li H, *et al.* Preparation method and application of pH-responsive dual-drug-release metal-organic framework-upconversion nano-system [Internet]. (CN109172587), 2019. Available from [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en\\_EP&FT=D&date=20190111&CC=CN&NR=109172587A&KC=A](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20190111&CC=CN&NR=109172587A&KC=A)
- [46] Hayes MT. Parkinson's Disease and Parkinsonism. *Am J Med*. 2019;132(7):802-807.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.03.001>
- [47] Cabreira V, Massano J. Parkinson's Disease: Clinical Review and Update. *Acta Med Port*. 2019;32(10):661-670. <https://doi.org/10.20344/amp.11978>
- [48] Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol*. 2016;15:1257-1272. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30230-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30230-7)
- [49] Li Q, Li Q, Bai S, *et al.* Metal-organic framework-superoxide dismutase assembly, preparation method and application thereof in preparation of drugs for treating Parkinson [Internet]. (CN109833468), 2019. Available from [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en\\_EP&FT=D&date=20190604&CC=CN&NR=109833468A&KC=A](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20190604&CC=CN&NR=109833468A&KC=A)
- [50] Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2014;1(6):65-74.  
<https://doi.org/10.2741/s415>
- [51] Lotanka S, Prabhavalka KS, Bhatt LK. Biomarkers for Parkinson's Disease: Recent Advancement. *Neurosci. Bull*. 2017;33(5):585-597. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0183-5>
- [52] Opara JA, Małeckı A, Małeckı E, *et al.* Motor assessment in Parkinson's disease. *Ann. Agric. Environ. Med*. 2017;24(3):411-415. <https://doi.org/10.5604/12321966.1232774>

- [53] Miao L, Clair DKS. Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(4):344-356. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.018>
- [54] Nozik-Grayck E, Suliman HB, Piantadosi CA. Extracellular superoxide dismutase. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(12):2466-2471. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2005.06.012>
- [55] Guarner J. Chagas disease as example of a reemerging parasite. *Semin Diagn Pathol*. 2019;36:164-169. <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2019.04.008>
- [56] Antinori S, Galimberti L, Bianco R, *et al*. Chagas disease in Europe: A review for the internist in the globalized world. *Eur J Intern Med*. 2017;43:6-15. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.05.001>
- [57] Samuels AM, Clark EH, Galdos-Cardenas G, *et al*. Epidemiology of and impact of insecticide spraying on Chagas disease in communities in the Bolivian Chaco. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2358. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002358>
- [58] Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet*. 2018;391:82-94. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31612-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31612-4)
- [59] Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis*. 2001;1:92-100. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(01\)00065-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00065-2)
- [60] Bern C, Martin DL, Gilman RH. Acute and congenital Chagas disease. *Adv Parasitol*. 2011;75:19-47. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-385863-4.00002-2>
- [61] Marin-Neto JA, Almeida Filho OC, Pazin-Filho A, *et al*. [Indeterminate form of Chagas' disease. Proposal of new diagnostic criteria and perspectives for early treatment of cardiomyopathy]. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79:623-627. <https://doi.org/10.1590/s0066-782x2002001500008>
- [62] Dias JC. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease. A clinical epidemiological review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1989;22:147-156. <https://doi.org/10.1590/S0037-86821989000300007>
- [63] Coura JR, Borges-Pereira J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. *Acta Trop*. 2010;115(1-2):5-13. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2010.03.008>
- [64] Rassi Jr A., Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. 2010;375:1388-1402. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X)
- [65] Rassi A Jr., Rassi A, Rassi SG. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*. 2007;115:1101-1108. 1 <https://doi.org/0.1161/CIRCULATIONAHA.106.627265>
- [66] Rolim Neto PJ, Ferraz LRM, Alves AEG, *et al*. Formulações farmacêuticas contendo associação de benznidazol e MOF's para obtenção tecnológica de sistemas *drug delivery*.

- (BR102016003408), 2016. Available from [https://patentscope.wipo.int/search/pt/detail.jsf?docId=BR217857771&\\_cid=P20-KDLYCE-47781-1](https://patentscope.wipo.int/search/pt/detail.jsf?docId=BR217857771&_cid=P20-KDLYCE-47781-1)
- [67] Chia-Kuang T, Jeffery B, Chia-Kuang T, *et al.* Molecular encapsulation in metal-organic framework crystals. (US2017232420), 2017. Available from [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&local e=en\\_EP&FT=D&date=20170817&CC=US&NR=2017232420A1&KC=A1](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&local e=en_EP&FT=D&date=20170817&CC=US&NR=2017232420A1&KC=A1)
- [68] Zehentbauer FM, Moretto C, Stephen R, *et al.* Fluorescence spectroscopy of Rhodamine 6G: concentration and solvent effects. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2014;121:147-151. doi: <https://doi.org/10.1016/j.saa.2013.10.062>
- [69] Manjubaashini N, Kesavan MP, Rajesh J, *et al.* Multispectroscopic and bioimaging approach for the interaction of rhodamine 6G capped gold nanoparticles with bovine serum albumin. *J Photochem Photobiol B.* 2018;183:374-384. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.05.005>
- [70] Li Z, Potter N, Rasmussen J, *et al.* Removal of rhodamine 6G with different types of clay minerals. *Chemosphere.* 2018;202:127-135. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.03.071>
- [71] Jaworska A, Wojcik T, Malek K, *et al.* Rhodamine 6G conjugated to gold nanoparticles as labels for both SERS and fluorescence studies on live endothelial cells. *Mikrochim Acta.* 2015;182:119-127. <https://doi.org/10.1007/s00604-014-1307-5>
- [72] Dor-Zidon S. Metal-organic framework materials in gases delivery systems. (AU 2015/288367), 2017. Available from <https://www.lens.org/lens/patent/119-746-306-176-444>
- [73] Gorayb SBS, Braz JRC, Martins RHC, *et al.* Inhaled Gases Humidification and Heating during Artificial Ventilation with Low Flow and Minimal Fresh Gases Flow. *Rev Bras Anesthesiol.* 2004;54(1):20-36. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942004000100004>
- [74] Horcajada P, Serre C, Vallet-Regí M, *et al.* Metal-Organic Frameworks as Efficient Materials for Drug Delivery. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006;45:5974-5978. <https://doi.org/10.1002/anie.200601878>
- \*\* First reference that deals with the use of MOFs for application in drug delivery systems.
- [75] Griffin SL, Champness NR. A periodic table of metal-organic frameworks. *Coord Chem Rev.* 2020;414:213295. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213295>
- [76] Hoop M, Walde CF, Riccò R, *et al.* Biocompatibility characteristics of the metal organic framework ZIF-8 for therapeutical applications. *Appl. Mater. Today.* 2018;11:13-21. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2017.12.014>



- [77] Wagner A, Liu Q, Rose OL, *et al.* Toxicity screening of two prevalent metal organic frameworks for therapeutic use in human lung epithelial cells. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:7583-7591. <https://doi.org/10.2147/IJN.S215950>
- [78] Tamames-Tabar C, Cunha D, Imbuluzqueta E, *et al.* Cytotoxicity of nanoscaled metal-organic frameworks. *J Mater Chem B*. 2014;2:262-271. <https://doi.org/10.1039/C3TB20832J>

*CAPÍTULO 2*

**SÍNTESE VERDE E CARACTERIZAÇÃO DO EXCIPIENTE  
TECNOLÓGICO ZIF-8**

Artigo submetido na revista "*Inorganica Chimica Acta*".

**Resumo**

A ZIF-8 é uma rede organometálica de coordenação (do inglês MOF – *Metalorganic Frameworks*) utilizada em várias áreas da indústria devido a sua grande área superficial, estabilidade térmica e biocompatibilidade. Uma das principais aplicações voltadas para a pesquisa e inovação em medicamentos utilizando a ZIF-8 é a possibilidade de sua utilização como excipiente tecnológico no desenvolvimento de sistemas de *drug delivery*. A partir disso, o objetivo deste trabalho foi propor a síntese de ZIF-8 de forma rápida, de baixo custo e sem utilização de solventes orgânicos, bem como sua caracterização físico-química. Para isso, um planejamento fatorial  $3^2$  foi realizado utilizando como variáveis independentes a proporção entre os reagentes zinco e 2-metilimidazol (1:2, 1:4 e 1:6), bem como os tempos de duração das sínteses (6, 12 e 24 h). A caracterização físico-química dos produtos sintetizados se deu por técnicas de infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), termogravimetria (TG), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e microscopia eletrônica de varredura (MEV). A condição de síntese que forneceu o mais alto rendimento de ZIF-8 ( $49,93 \pm 0,38\%$ ) utilizou os reagentes na proporção 1:2 durante 12 h de síntese. Os espectros de FT-IR forneceram bandas de absorção esperadas para a ZIF-8, como as bandas entre 3100 e 1500  $\text{cm}^{-1}$  características de amidas primárias e secundárias e 1600 e 1680  $\text{cm}^{-1}$  característica de alcenos. A caracterização térmica por TG mostrou eventos térmicos característicos de perda de água até 105° C, bem como o início da degradação da ZIF-8 em torno de 450° C. As imagens obtidas a partir da análise por MEV mostraram a morfologia padrão de ZIF-8, com aspecto rômboico dodecaedro. O estudo mostrou que é possível a síntese verde da ZIF-8 com características físico-químicas adequadas a partir das condições propostas.

**Palavras-chave:** redes organometálicas de coordenação, MOF, caracterização físico-química, adjuvantes tecnológicos.

**Abstract:**

ZIF-8 is a Metalorganic Frameworks used in several areas of industry due to its large surface area, thermal stability and biocompatibility. One of the main applications for drug research and innovation using ZIF-8 is the possibility of its use as a technological excipient in the development of drug delivery systems. From this, the objective of this work was to propose the synthesis of ZIF-8 quickly, at low cost and without the use of organic solvents, as well as its physicochemical characterization. For this, a  $3^2$  factorial design was carried out using as independent variables the proportion between the zinc and 2-methylimidazole reagents (1:2, 1:4 and 1:6), as well as the duration times of the syntheses (6, 12 and 24 h). The

physicochemical characterization of the synthesized products was carried out by infrared with Fourier transform (FT-IR), thermogravimetry (TG), differential scanning calorimetry (DSC) and scanning electron microscopy (SEM) techniques. The synthesis condition that provided the highest yield of ZIF-8 ( $49.93 \pm 0.38\%$ ) used the reagents in a 1:2 ratio during 12 h of synthesis. The FT-IR spectra provided expected absorption bands for ZIF-8, such as the bands between 3100 and 1500  $\text{cm}^{-1}$  characteristic of primary and secondary amides and 1600 and 1680  $\text{cm}^{-1}$  characteristic of alkenes. Thermal characterization by TG showed characteristic thermal events of water loss up to 105° C, as well as the beginning of ZIF-8 degradation around 450° C. The images obtained from the SEM analysis showed the standard morphology of ZIF-8, with a rhombic dodecahedron aspect. The study showed that the green synthesis of ZIF-8 with adequate physicochemical characteristics is possible based on the proposed conditions

**Keywords:** metalorganic frameworks, MOF, physical-chemical characterization, technological adjuvants.

## 1. Introdução

As redes organometálicas de coordenação (do inglês *Metal Organic Frameworks* – MOFs) são também conhecidos como polímeros porosos de coordenação. Suas estruturas são formadas por ligantes orgânicos (*linkers*) juntamente com íons (ou aglomerados) metálicos como cobre, zinco, ferro, titânio, níquel, manganês, entre outros. Os *linkers* também podem ser denominados de “blocos de construção”, sendo os principais responsáveis pelas funcionalidades, forma, tamanho dos poros e pela morfologia das partículas das MOFs [1–3].

O setor industrial é aquele que mais tem se beneficiado com o desenvolvimento dos materiais MOFs, sendo eles empregados em diversas aplicações, tais como armazenamento e conversão de energia (supercapacitores, baterias de lítio, eletrocatalise e fotocatalise), sensores, separação de gases, e mais recentemente na indústria da saúde [4,5]. Suas propriedades intrínsecas, como alta porosidade, alta estabilidade térmica/química e adaptabilidade da estrutura, são as principais responsáveis pelas mais diversas aplicabilidades destes materiais [5,6].

Em 2006, Horcajada e colaboradores propuseram pela primeira vez que era possível a veiculação de fármacos em materiais MOFs. Na sua pesquisa, o cromo foi utilizado como metal, e com *linkers* foram utilizados os Materiais do Instituto Lavoisier (MIL), formando as MOFs MIL-100 e MIL-101, com capacidade de adsorver o fármaco ibuprofeno (analgésico e anti-inflamatório) e liberá-lo após 3 a 6 dias [7]. A partir de então, dezenas de pesquisas foram

conduzidas com o intuito de desenvolver sistemas de liberação de fármacos utilizando MOFs como excipientes tecnológicos capazes de modular a liberação das moléculas teste [6,8,9].

Dentre as MOFs mais utilizadas em sistemas de liberação de fármacos, as ZIFs (*Zeolitic Imidazolate Frameworks*) tem destaque devido a sua porosidade, tamanho de partícula e funcionalidade da superfície poderem ser modificadas de acordo com o processo de síntese e as aplicações desejadas [10–12]. As ZIFs podem ser obtidas a partir de metais como o zinco e cobalto, e existem muitos tipos de ligantes do tipo imidazol que são adequados para síntese, como o próprio imidazol (IM), 1-metilimidazol (mIM), 1-etilimidazol (eIM), 2-nitroimidazol (nIM) e 2-metilimidazol (2-MeIM) [12].

ZIF-8 é o material formado a partir de um fonte de  $Zn^{2+}$  e do ligante orgânico 2-MeIM, sendo certamente uma das ZIFs mais investigadas devido a excelente estabilidade química diante de solventes polares e apolares, reorientação estrutural em alta pressão e alta resistência mecânica [13,14]. ZIF-8 também tem sido um dos materiais MOFs mais estudados no desenvolvimento de sistemas de liberação modificada de fármacos [15], principalmente como excipiente tecnológico no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos com ação anticâncer [16].

As ZIFs podem ser sintetizadas usando diferentes métodos, como o processo solvotérmico (mais usado), o processo solvotérmico assistido por micro-ondas, a síntese aquosa à temperatura ambiente, e em menor proporção a síntese mecanoquímica, síntese com gel seco e rotas microfluídicas [12,17]. Devido ao fato de o processo solvotérmico, usando metanol como solvente dos reagentes de partida, ser o mais utilizado na síntese de ZIF-8, este trabalho propõe o planejamento e execução de uma síntese aquosa a temperatura ambiente, na tentativa de minimizar os impactos ambientais da utilização de solventes orgânicos, propondo um método simples e de baixo custo para a produção deste excipiente tecnológico com grande potencial de aplicação na indústria farmacêutica.

## **2. Experimental**

### **2.1 Materiais**

2-metilimidazol (2-MeIM) e sulfato de zinco heptahidratado ( $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$ ) com 99% de pureza foram obtidos das Sigma-Aldrich. Todas as soluções foram preparadas com água destilada.

## 2.2 Desenho experimental usando planejamento fatorial 3<sup>2</sup>

A síntese da ZIF-8 já descrita por Kaur *et al.* [18] foi utilizada como ponto de partida da metodologia sintética utilizada, visto que não há um consenso sobre quais as melhores formas e condições de sintetizar ZIF-8. A metodologia de partida utilizava os reagentes na proporção molar 1:70:1238 (Zinco:2-MeIM:H<sub>2</sub>O), seguidos de agitação magnética por 5 min e centrifugação a 14.000 rpm por 15 min. Com o objetivo de padronizar/otimizar a síntese foi obtida uma matriz de planejamento fatorial completo usando 2 fatores independentes em três níveis (baixo, médio e alto).

O primeiro fator considerado foi o tempo de reação (6 h, 12 h e 24 h), e o segundo fator foi a proporção molar entre os reagentes (1:2, 1:4 e 1:6 de Zinco:2-MeIM), como expresso na tabela 1. Sendo assim, 9 condições de síntese foram estabelecidas, de acordo com a tabela 2. Os experimentos foram realizados em duplicata. Os reagentes de partida foram dissolvidos em água destilada e a reação foi conduzida em temperatura ambiente.

**Tabela 1.** Variáveis e níveis do desenho experimental para o estudo.

Variáveis independentes	Níveis		
	-1	0	+1
Tempo de reação	6 h	12 h	24 h
Proporção molar entre os reagentes (Zn:2MI)	1:2	1:4	1:6

**Legenda:** -1 (nível baixo), 0 (nível médio), +1 (nível alto).

**Tabela 2.** Matriz de planejamento fatorial 3<sup>2</sup>.

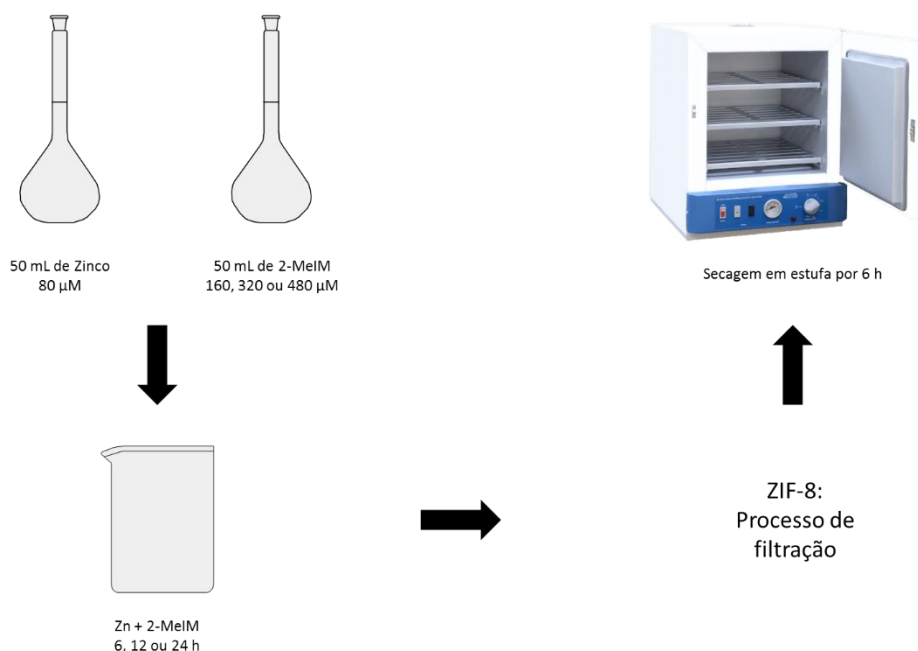
Condição de reação	Tempo de reação	Proporção molar entre os reagentes
1	-1	-1
2	-1	0
3	-1	+1
4	0	-1
5	0	0
6	0	+1
7	+1	-1
8	+1	0
9	+1	+1

**Legenda:** -1 (nível baixo), 0 (nível médio), +1 (nível alto).

O Zn foi o reagente limitante da reação, sendo preparada uma solução aquosa de ZnSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O na concentração de 80 µM. As soluções de 2-MeIM foram preparadas em três

concentrações diferentes, 160, 320 e 480  $\mu\text{M}$ , correspondentes aos níveis baixo, médio e alto do desenho experimental, respectivamente.

No processo de síntese, 50 mL da solução de 2-MeIM (160, 320 ou 480  $\mu\text{M}$ ) era posta em um béquer de 200 mL, acrescida de 50 mL da solução de  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (contendo 80  $\mu\text{M}$  de Zn), e deixada em repouso por 6, 12 ou 24 h. A ZIF-8 era formada imediatamente após a mistura das soluções. Após o período pré-determinado de cada condição de síntese, a solução era filtrada com auxílio de vácuo, em filtro quantitativo e o material era posto para secar em estufa a 50° C por 6 h. A figura 1 mostra de forma esquemática o processo de síntese. Ressalta-se neste trabalho a utilização da água como solvente dos reagentes de partida e como meio reacional, atendendo as necessidades da redução cada vez maior de resíduos orgânicos e inorgânicos, caracterizando-se como uma síntese verde.



**Figura 1.** Esquema do processo de síntese da ZIF-8.

Nesta etapa, a variável dependente considerada e analisada foi o rendimento das reações, sendo calculada em porcentagem de acordo com o que seria o rendimento máximo caso todo o Zn adicionado reagisse com todo o 2-MeIM, a partir da equação  $x = 100 \cdot y / \text{RMT}$ , onde x é a porcentagem do rendimento observado, y é a massa de ZIF-8 obtida e RMT é o rendimento máximo teórico. O teste “t” de *Student* não pareado foi utilizado para verificação das diferenças significativas entre os rendimentos obtidos. O software Statistica 7.0 foi utilizado para a construção dos gráficos de Pareto e de superfície resposta.

## 2.3 Caracterização da ZIF-8

### 2.3.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros de infravermelho das amostras analisadas foram obtidos utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr) como suporte sólido. Para preparo da pastilha utilizou-se aproximadamente 1 mg da amostra para 100 mg de KBr, os quais foram macerados até obtenção de um pó fino. A mistura foi então submetida a pressão de 78,5 KN, empregando prensa hidráulica Shimadzu® por um período de dez minutos. Após a obtenção das pastilhas de KBr, estas foram analisadas em espectrômetro IRTracer-100 Shimadzu® na região entre 4500 a 600  $\text{cm}^{-1}$ , com 45 scans e resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$  [19]. As análises foram realizadas na Central de Análises de Fármacos, Medicamentos e Alimentos da Universidade Federal do Vale do São Francisco (CAFMA/UNIVASF).

### 2.3.2 Análises térmicas

Para análises térmicas foram utilizadas as técnicas calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria (TG). Desse modo, para as análises de TG, as amostras foram preparadas utilizando uma termobalança Shimadzu® (modelo TGA Q60) em atmosfera de nitrogênio em fluxo de 100 mL/min. Para tal, foi utilizado cerca de 5 mg de cada amostra acondicionada em cadinho de platina e submetido a análise na faixa de temperatura de 25 a 600 °C com uma razão de aquecimento de 10° C/min. Os dados obtidos foram analisados em software Shimadzu® TA-60WS com cálculo da primeira derivada da curva TG (DTG) [20].

As curvas DSC foram obtidas no calorímetro exploratório diferencial da Shimadzu® DSC-60 integrado ao software Shimadzu® TA-60WS com atmosfera de nitrogênio de 50 mL/min<sup>-1</sup> nas razões de aquecimento de 2° C/min na faixa de temperatura de 25–300° C. Cerca de 2 mg de amostra foi posta em cadinho de alumínio hermeticamente fechado. Índio (156,4 °C) e Zinco (419,5° C) foram utilizados para calibrar a escala de temperatura e a resposta de entalpia do equipamento [21].

Ambas as análises térmicas foram precedidas de pulverização, tamisação e pesagem quantitativa das amostras, sendo realizadas no Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos da Universidade Federal de Pernambuco (LTM/UFPE).



### 2.3.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Nas análises por MEV as amostras foram dispersas em fita carbono fixadas no suporte (*stub*). Em seguida, foram metalizadas com ouro atômico em um metalizador Quorum modelo Q150R ES com uma corrente de 15 mA por 5 minutos com um *tooling* fator de 2,30. As amostras foram analisadas em microscópio eletrônico de varredura Vega3 SEM da Tescan acoplado à um sistema de análise por espectroscopia de raios-X por energia dispersiva (EDS) [22]. Para este teste, somente a ZIF-8 com maior rendimento foi analisada. A análise foi realizada no Laboratório de Espectroscopia de Impedância e Materiais Orgânicos da Universidade Federal do Vale do São Francisco (LEIMO/UNIVASF).

## 3. Resultados e discussão

### 3.1 Síntese da ZIF-8

O rendimento das reações foi escolhido como sendo a variável dependente nesta etapa do estudo levando em consideração que a quantidade de material produzido é tão importante quanto as suas características físico-químicas. A tabela 3 mostra o rendimento das 9 condições de reações realizadas nesta pesquisa, sendo expresso como média  $\pm$  desvio padrão da média.

As condições 1, 2 e 3 aconteceram com o tempo de 6 h de reação; 4, 5 e 6, com o tempo de 12 h; e 7, 8 e 9 com o tempo de 24 h. As condições 1, 4 e 7 ocorreram com a proporção molar 1:2 de reagentes (Zn:2-MeIM); 2, 5 e 8 com a proporção molar 1:4; e 3, 6 e 9 com a proporção molar 1:6.

**Tabela 3.** Rendimento das condições de síntese da ZIF-8.

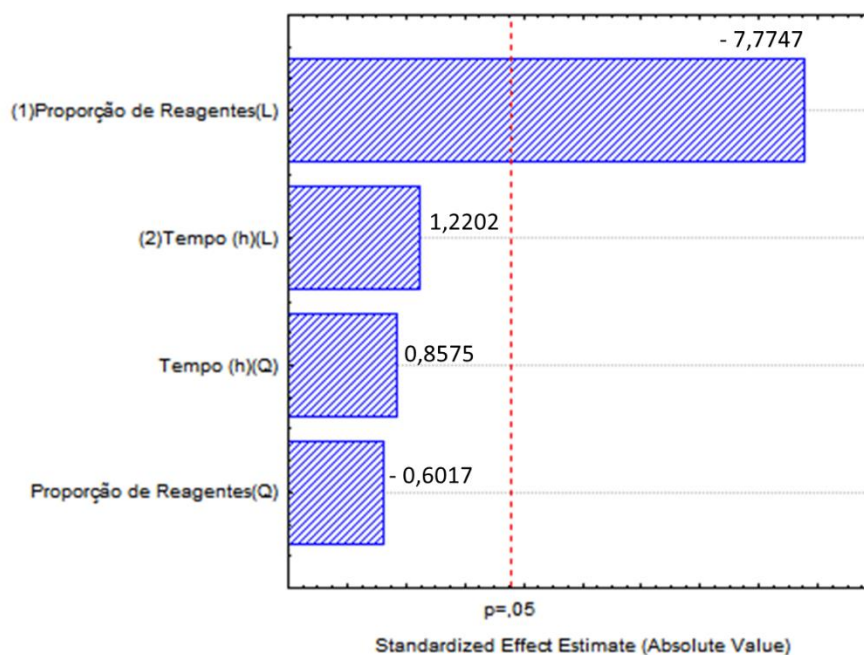
Condição de reação	Rendimento (% média $\pm$ DP)
1	44,82 $\pm$ 2,92
2	42,33 $\pm$ 1,50
3	34,87 $\pm$ 0,78
4	49,93 $\pm$ 0,38
5	40,90 $\pm$ 4,94
6	36,68 $\pm$ 1,99
7	50,19 $\pm$ 1,95
8	44,90 $\pm$ 0,95
9	36,69 $\pm$ 1,16

A partir da análise da tabela 3 é possível perceber que todas as reações com a proporção molar dos reagentes 1:6 foram as que apresentaram os rendimentos mais baixos. Dentro do bloco de reações com o mesmo tempo de duração, aquela que apresenta a proporção molar de reagentes 1:6 é sempre a de menor rendimento, seguido da reação com a proporção 1:4. Em todos os blocos de reações, aquelas que apresentavam a proporção de reagentes 1:2 mostrou-se, em todas as situações, a que apresentou o maior rendimento.

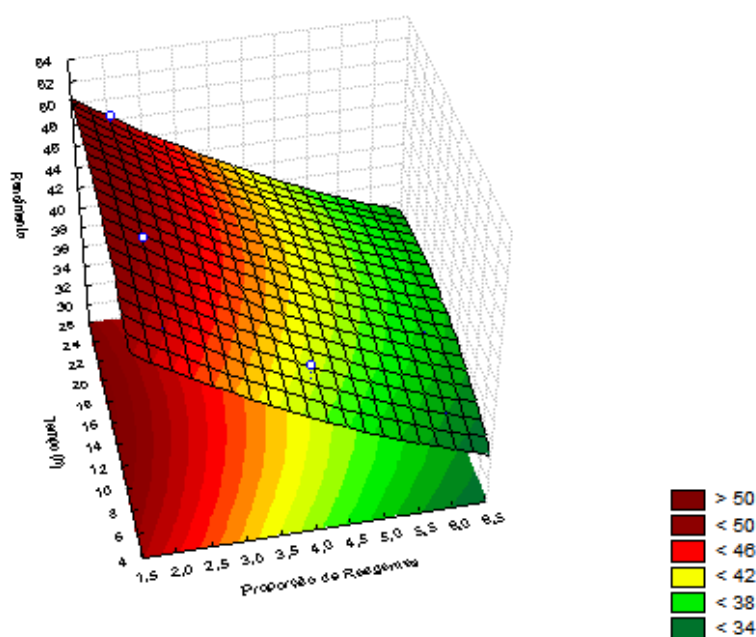
Analisando os rendimentos das condições 1, 4 e 7 (ambas realizadas com a proporção 1:2 de reagentes), a condição 1 difere estatisticamente de 4 e 7. No entanto, 4 e 7 não apresentam diferença significativa entre si (teste t não pareado), o que nos faz inferir que os tempos de reação 12 h e 24 h não apresentam diferenças estatísticas quando a proporção dos reagentes é 1:2. Levando em consideração essa ausência de diferença e o fato deste trabalho se propor a preparar um insumo de forma rápida e prática, a condição considerada como a ideal, entre as testadas, foi a condição número 4, a qual possui reagentes na proporção molar 1:2, ocorreu durante 12 h e mostrou um rendimento de  $49,93 \pm 0,3818$  %.

Na figura 2 está representado o gráfico de Pareto, que mostra como as variáveis interferem no rendimento das reações de forma significativa ou não, positiva ou negativamente. A partir da análise deste gráfico, é possível observar que a única variável que interfere de forma significativa ( $p = 0,05$ ) é a proporção dos reagentes, no entanto, interfere de maneira negativa. Isto quer dizer que quanto maior for a diferença na proporção dos reagentes, menor será o resultado da variável dependente, ou seja, o rendimento. O tempo influencia de maneira positiva no rendimento das reações, no entanto, não interfere de maneira significativa, levando em consideração a linha da significância mostrada na imagem.

Na figura 3 é possível observar o gráfico de superfície resposta, o qual mostra nas áreas mais escuras (vermelho) os pontos em que as condições obtiveram melhores valores de rendimento para as reações. A partir da observação do gráfico contido na figura 3, é possível constatar que quanto maior for a diferença na proporção dos reagentes, menor será o rendimento da síntese (partes em verde do gráfico). Já em relação ao tempo de reação, é possível observar que não há diferença entre os tempos de 12 e 24 h para as sínteses que foram conduzidas com reagentes na proporção 1:2. A partir da análise do gráfico de superfície resposta, fica muito claro como as variáveis independentes selecionadas neste estudo influenciam a variável dependente (rendimento).



**Figura 2.** Gráfico de Pareto para o planejamento da síntese da ZIF-8.



**Figura 3.** Gráfico de superfície resposta para o planejamento da síntese da ZIF-8.

Na síntese solvotérmica de ZIF-8, a polaridade do solvente afeta o tamanho dos cristais da MOF, como apresentado no trabalho de Lee *et al.* [17], onde ZIF-8 foi produzida em diferentes condições e utilizando diversos solventes orgânicos. Cristais maiores de ZIF-8 (150-200  $\mu\text{m}$  de diâmetro) foram produzidos em síntese solvotérmica usando dimetilformamida (DMF) como solvente (140° C durante 24 h), quando comparados com a síntese usando metanol (25° C por 24 h), a qual resultou em partículas com tamanho inferior (3-5  $\mu\text{m}$  de diâmetro). A

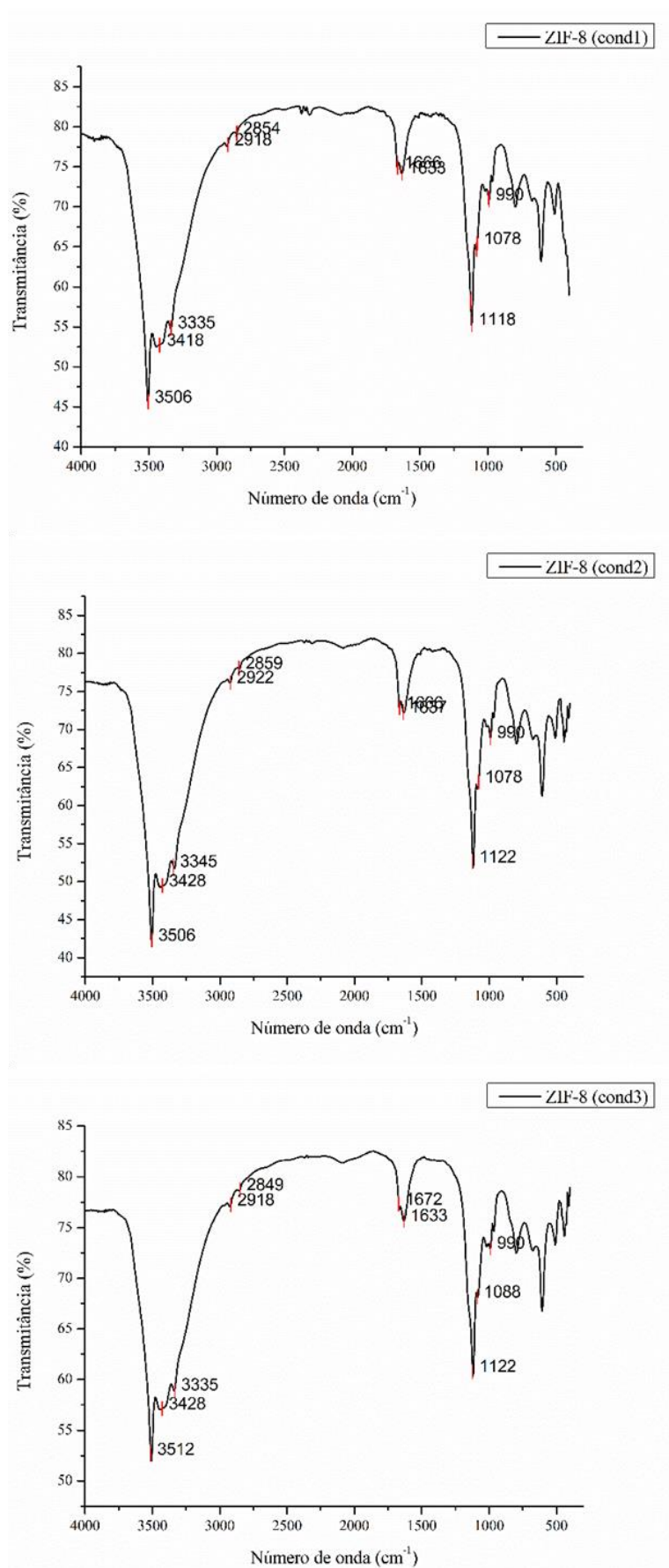
síntese utilizando DMF obteve rendimento em torno de 60%, diferentemente da síntese usando metanol, onde foi observado um rendimento em torno de 43%. Trabalhos publicados têm relatado tanto tamanhos menores de partículas ZIF-8 quanto maiores áreas superficiais quando sintetizadas com metanol a temperatura ambiente [11,23]. O resultado do rendimento da ZIF-8 produzida neste trabalho é superior ao rendimento para a síntese com metanol reportada por Lee *et al.* [17], e inferior para a síntese usando DMF. Entretanto, é necessário, mais uma vez, observar que este trabalho traz uma síntese aquosa sem elevação de temperatura e com geração mínima de resíduos, podendo ser considerada uma síntese verde.

### 3.2 Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR)

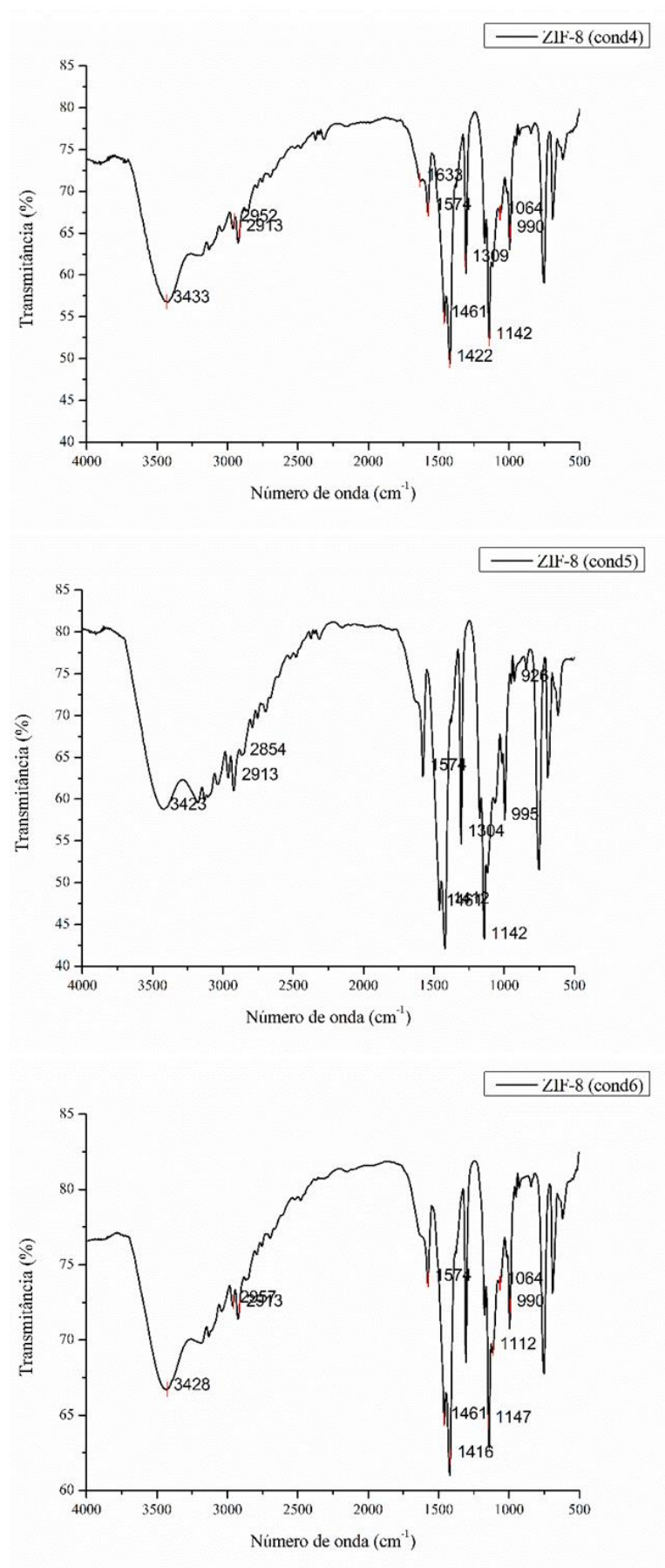
Os espectros de infravermelho obtidos a partir das nove condições de síntese executadas podem ser observados nas imagens presentes nas figuras 4 (condições 1, 2 e 3), 5 (condições 4, 5 e 6) e 6 (condições 7, 8 e 9). A partir da análise das imagens presentes nas figuras 4, 5 e 6, é possível notar que todas mantêm um padrão de bandas características do 2-metilimidazol, presente na ZIF-8. Na figura 7 está representada a estrutura do 2-metilimidazol.

Os espectros obtidos das condições de síntese com mesma duração apresentam grande semelhança entre si, o que pode ser observado entre os espectros das condições 1, 2 e 3; 4, 5 e 6; 7, 8 e 9. Apesar de existirem diferenças sutis entre as bandas presentes nos espectros desses grupos de 3 em 3, todos os espectros apresentam as bandas com absorção nas mesmas regiões. Bandas presentes entre 3500 e 3100  $\text{cm}^{-1}$  são características de estiramento de aminas primárias e secundárias, e estão presentes em todos os espectros FT-IR de ZIF-8 obtidos. Sinais característicos de dobramentos para esses mesmos grupos funcionais podem ser observados entre 1550 e 1640  $\text{cm}^{-1}$ , também presentes em todas as amostras analisadas. Sinais presentes entre 1000 e 1350  $\text{cm}^{-1}$  são característicos de ligações de aminas (C–N), e também constam em todos os espectros obtidos [24,25].

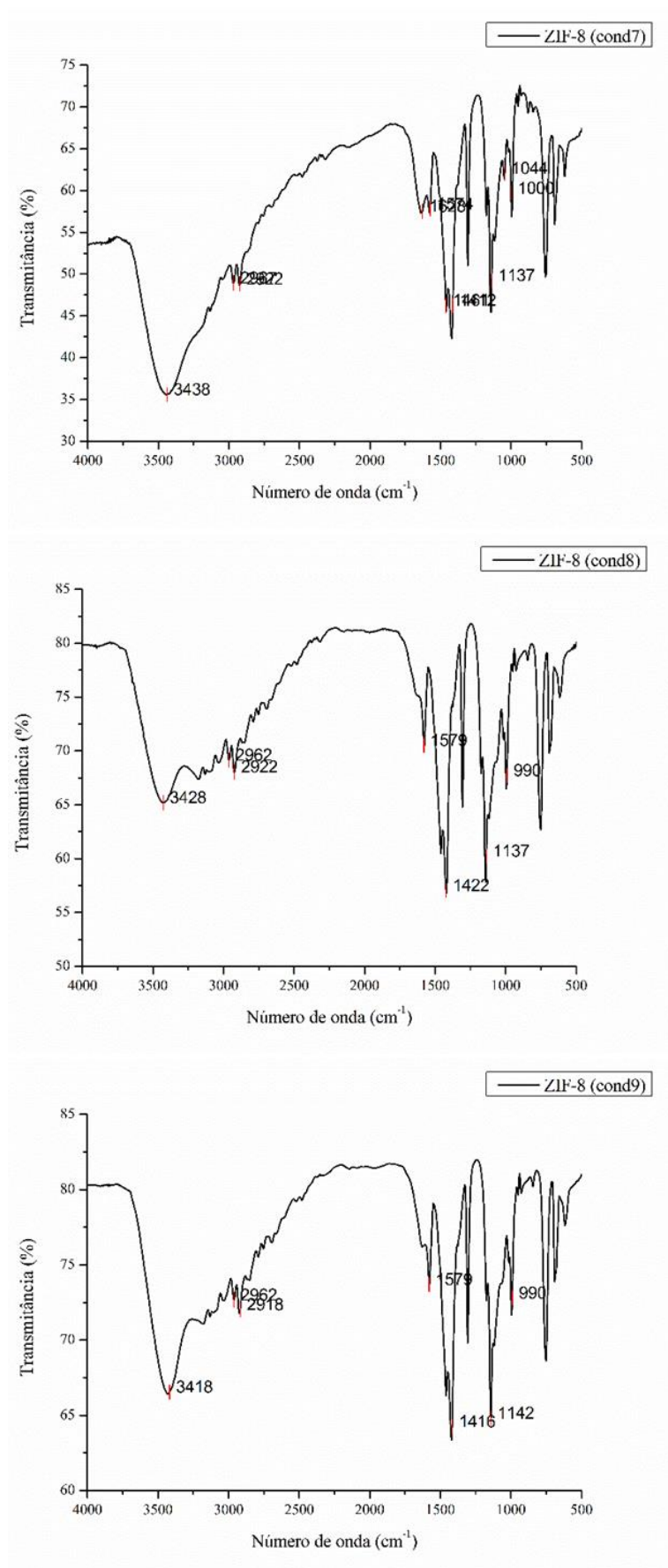
Sinais para dobramento (entre 1375 e 1450  $\text{cm}^{-1}$ ) e estiramento (entre 2850 e 3000  $\text{cm}^{-1}$ ) de alcanos também podem ser observados e correspondem ao grupamento metila presente na parte orgânica da ZIF-8. E, por fim, sinais para ligação dupla entre carbonos C=C (alcenos) podem ser observados entre 1600 e 1680  $\text{cm}^{-1}$ . As bandas presentes em todos os espectros, entre 3200 e 3650  $\text{cm}^{-1}$ , são características de hidroxila, tendo em vista que pode haver água adsorvida nos materiais mesmo após o processo de secagem [13,24].



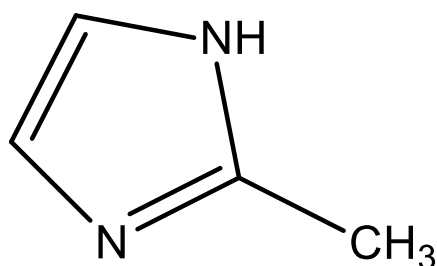
**Figura 4.** FT-IR da ZIF-8 sintetizada nas condições 1, 2 e 3.



**Figura 5.** FT-IR da ZIF-8 sintetizada nas condições 4, 5 e 6.



**Figura 6.** FT-IR da ZIF-8 sintetizada nas condições 7, 8 e 9.



**Figura 7.** Estrutura do 2-metilimidazol.

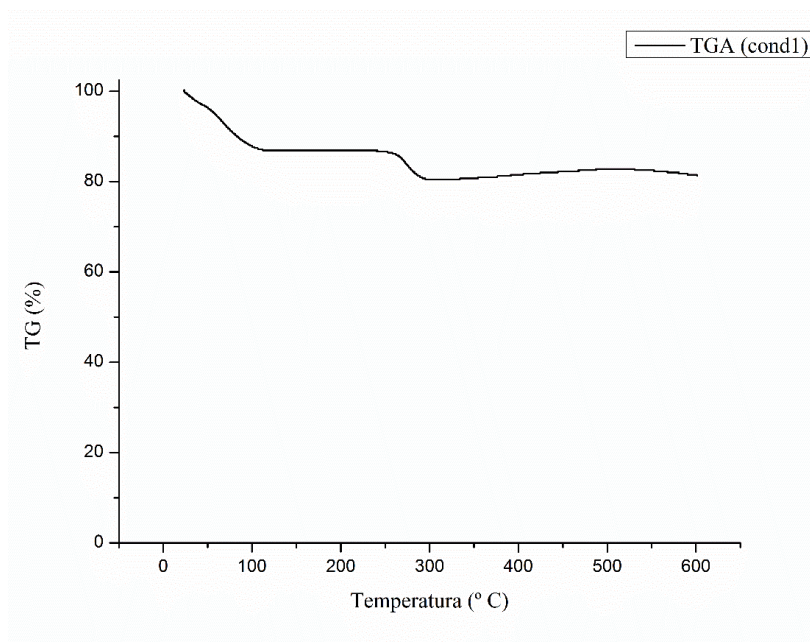
### 3.3 Análises térmicas

As curvas de TG para as amostras sintetizadas nas três primeiras condições mostram bandas com padrões semelhantes. Todas as sínteses realizadas com duração de 6 h apresentaram eventos térmicos que não são comuns para a ZIF-8, o que pode sugerir que uma MOF com qualidade e estabilidade térmica inferiores foram preparadas devido o tempo de síntese não ter sido o suficiente como apresenta a literatura, que geralmente é de 24 h [26,27]. A tabela 4 mostra os eventos térmicos para cada uma das condições de síntese para a ZIF-8. A figura 8 mostra a curva TG para uma das amostras submetidas a um período de síntese de 6 h (condição 1), pois ambas apresentam o mesmo padrão.

**Tabela 4.** Eventos térmicos da TG para cada uma das condições de síntese para a ZIF-8.

Condição	1º evento			2º evento			3º evento		
	Onset (° C)	Endset (° C)	% de perda	Onset (° C)	Endset (° C)	% de perda	Onset (° C)	Endset (° C)	% de perda
1	29,86	46,92	1,981	54,99	93,51	8,156	263,22	289,92	5,227
2	29,59	34,84	2,181	59,12	94,52	7,671	266,16	287,54	4,362
3	30,51	40,05	2,81	56,65	96,44	8,37	264,88	289,61	5,046
4	43,10	76,80	0,739	209,27	364,38	4,861	481,81	549,79	10,166
5	75,00	89,97	0,665	183,73	313,94	5,564	480,68	568,08	6,248
6	23,31	72,61	2,268	189,88	257,82	9,01	464,16	582,34	33,80
7	33,79	72,00	1,348	181,69	320,33	8,428	446,47	554,79	16,94
8	41,97	79,79	1,51	158,58	223,32	5,768	477,38	587,37	16,420
9	71,21	73,61	0,964	158,95	271,11	8,162	480,67	536,13	8,323



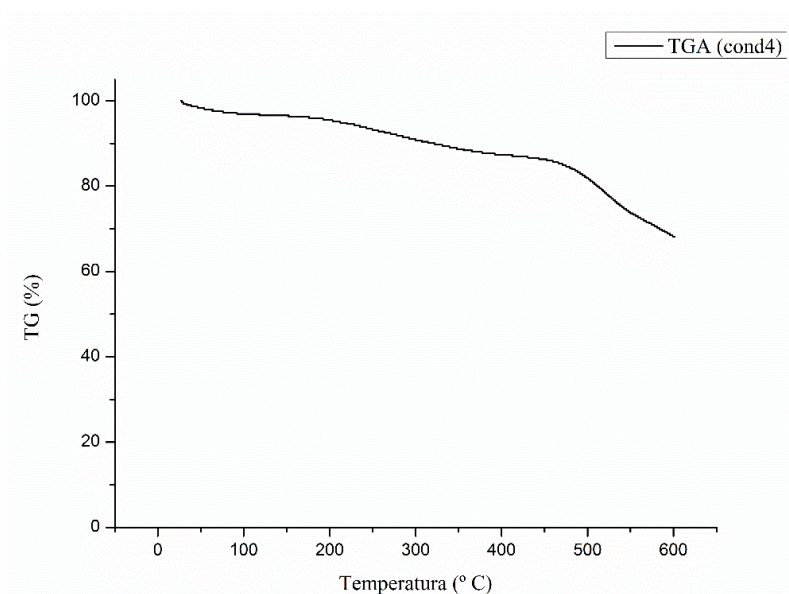


**Figura 8.** Curva TG para ZIF-8 sintetizada na proporção 1:2 (Zn:2-MeIM) por 6 h.

Os eventos térmicos para as condições 1, 2 e 3 são bastante semelhantes, como evidencia a tabela 4. Os eventos iniciais até a temperatura de aproximadamente 100° C referem-se a perda de água que permanece adsorvida as amostras mesmo após secagem em estufa. Os percentuais de perda de massa referente a água são entre 9,85 e 11,18%. Outro evento térmico evidenciado na figura 8, bem como na tabela 4, tem *onset* em torno de 263° C e *endset* em torno de 289° C. Este evento destaca, provavelmente, a degradação do 2-metilimidazol [28]. Este é o último evento térmico evidenciado na curva de TG para as condições 1, 2 e 3, no entanto, este dado não condiz com a caracterização térmica da ZIF-8, o que sugere que um material com menor estabilidade térmica foi produzido. Com isso, infere-se que o tempo de 6 h não é adequado para sintetizar a ZIF-8 usando água como solvente a temperatura ambiente.

As curvas TG para as demais condições (4 a 9) também apresentam acentuada semelhança, como pode ser percebido ainda pela análise da tabela 4. Na figura 9 está representada a curva TG da ZIF-8 produzida de acordo com a condição de síntese número 4, selecionada como aquela que apresenta maior rendimento, sendo uma curva representativa para as demais condições (5 a 9) devido a sua semelhança. O primeiro evento térmico para as condições 4 a 9 representa, basicamente, a perda de água, que tanto pode estar contida nos poros da MOF como na sua superfície [29]. As porcentagens de perda de massa para esses eventos correspondem entre 0,66 e 2,26%. O segundo evento térmico, com início (*onset*) em torno de 160-180° C e fim (*endset*) em torno de 250-270° C, refere-se ainda a moléculas adsorvidas, como água residual ou moléculas de 2-MeIM não ligadas [30]. Outro evento térmico relevante

e característico da análise termogravimétrica da ZIF-8 é o início da sua degradação, em torno de 445-480° C (*onset*), indo até 535-585° C (*endset*), com perdas de massa que podem ultrapassar os 40%. Algumas referências mostram que a ZIF-8 se degrada completamente antes dos 600° C [31] e outras mostram que sua completa degradação ocorre somente após os 700 [32] ou próximo aos 800° C [33,34]. Os eventos com perdas de massas evidenciadas até 585° C referem-se a degradação da porção orgânica da rede (o imidazolato). Acredita-se que as ZIF-8 sintetizadas nestas condições degradam-se em temperaturas acima de 600° C, tendo em vista as perdas de massas relativamente baixas quando comparadas com a literatura [33].

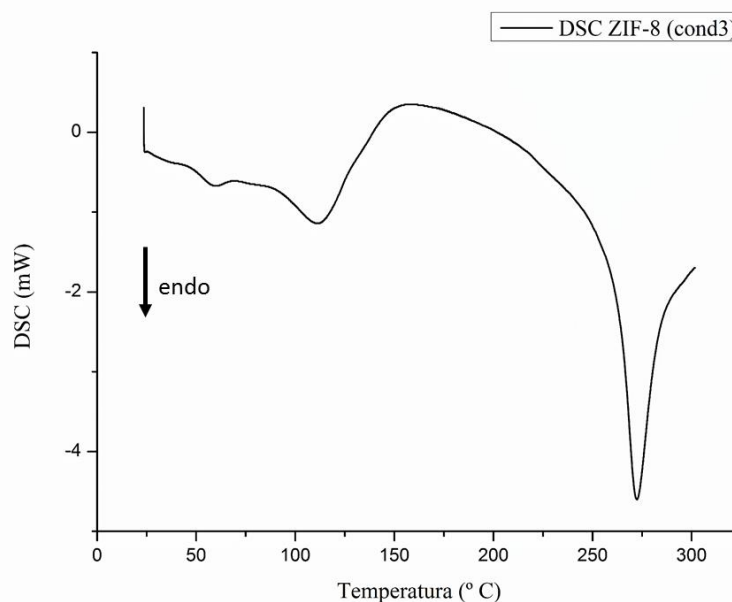


**Figura 9.** Curva TG para ZIF-8 sintetizada na proporção 1:2 (Zn:2-MeIM) por 12 h.

Entretanto, independentemente da temperatura suportada pela ZIF-8 sintetizada, é importante salientar que, muito provavelmente, essas temperaturas não seriam alcançadas em operações farmacêuticas para a produção de medicamentos. Caso isso acontecesse e alguma operação necessitasse de elevação da temperatura, esta MOF poderia ser utilizada como um protetor térmico para fármacos nessas situações excepcionais de estresse térmico [35].

As curvas de calorimetria exploratória diferencial (DSC) para as amostras sintetizadas com o tempo de 6 h mostram perfis muito semelhantes. Na figura 10 está demonstrada a curva DSC da amostra 3, sintetizada com a proporção 1:6 (Zn:2-MeIM), durante 6 h. A partir da análise da figura 10 é possível observar um pico endotérmico na faixa de temperatura de 262,76 (*onset*) e 284,22° C (*endset*) ( $T_{pico} = 272,46^{\circ} \text{C}$ ,  $\Delta H = - 414,37 \text{ mJ}$ ), evidenciando, provavelmente, a sua degradação. Esta é uma das condições onde se acredita ter sido sintetizada uma ZIF-8 com estabilidade térmica menor que a relatada pela literatura, pois este perfil de

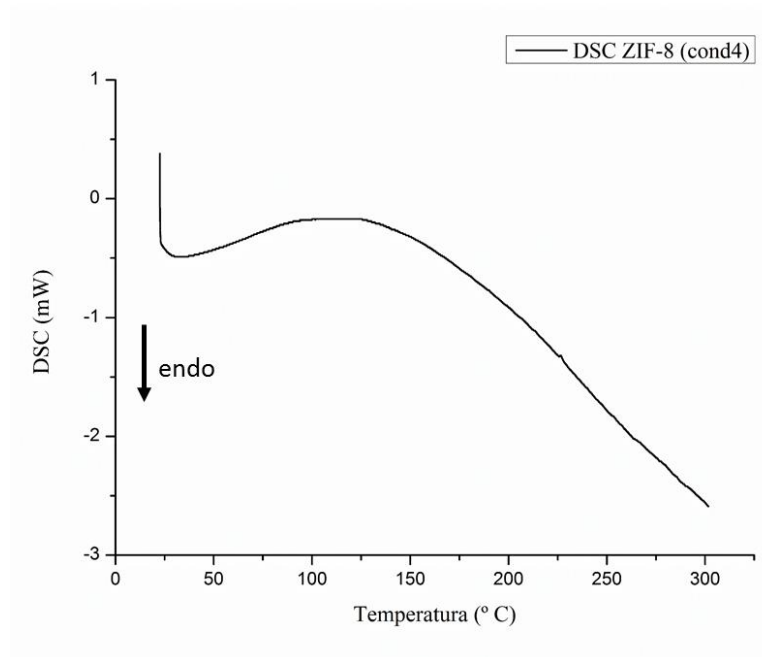
DSC não condiz com o perfil anteriormente relatado, onde os eventos de degradação ocorrem somente a partir dos 450° C [36].



**Figura 10.** Curva de DSC para ZIF-8 sintetizada na proporção 1:6 (Zn:2-MeIM) por 6 h.

As curvas de DSC para as demais amostras (condições 4 a 9) mostram perfis muito semelhantes entre si. Na figura 11 está demonstrada a curva DSC para a amostra 4, sintetizada com a proporção molar 1:2 (Zn:2-MeIM) durante 12 h. A partir da observação da figura 11 é possível notar a ausência de picos na faixa de temperatura que foi realizada a análise (de 25 a 300° C), evidenciando a estabilidade térmica da ZIF-8. Esse resultado é o esperado para a MOF em questão e corrobora com os resultados apresentados por Moura Ferraz *et al.* [33].

As técnicas termoanalíticas apresentam inúmeras aplicações nos estudos de interações e compatibilidade entre princípios ativos e excipientes, estudos de cinética de degradação, estabilidade de formas farmacêuticas, entre outras aplicações. Embora não substituam os estudos convencionais, as técnicas termoanalíticas mostram-se extremamente úteis em estudos de estabilidade, possibilitando a escolha de formulações mais estáveis com bastante rapidez, fator desejável principalmente para a indústria farmacêutica [37–39].



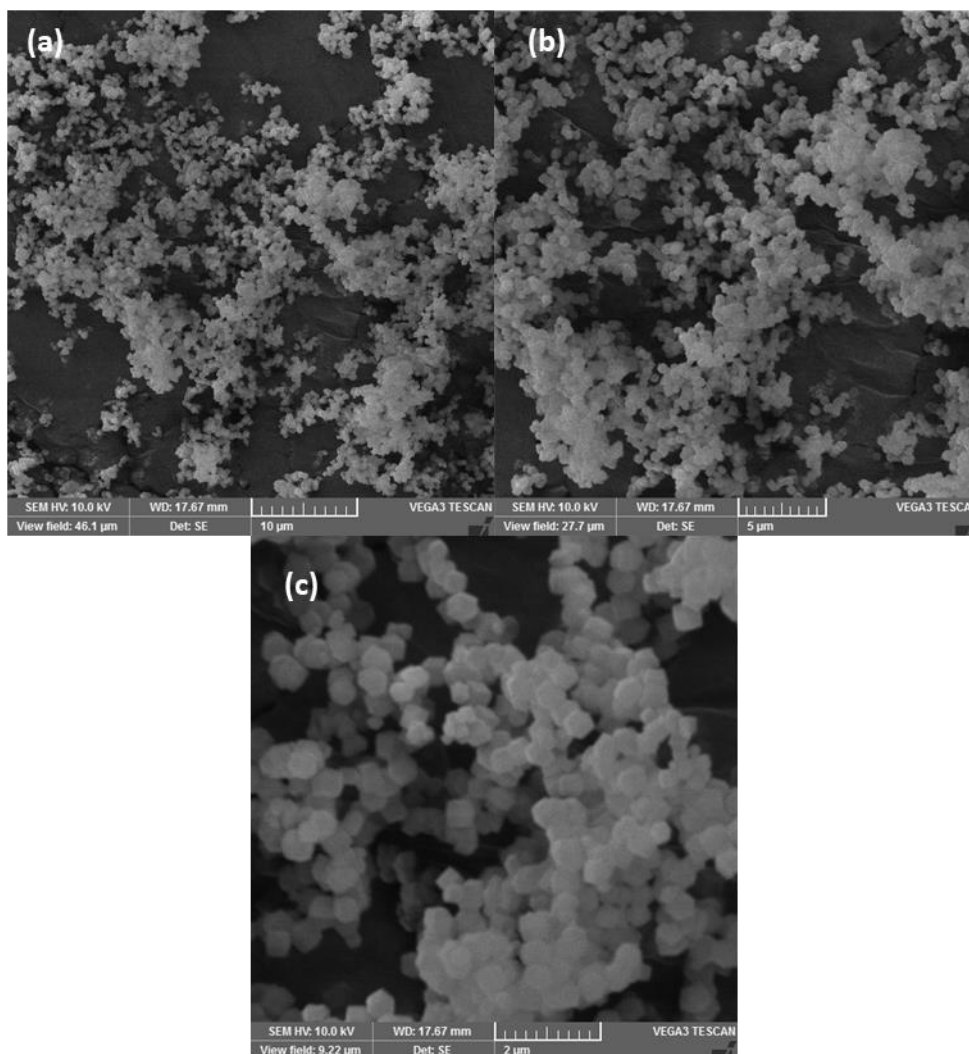
**Figura 11.** Curva de DSC para ZIF-8 sintetizada na proporção 1:2 (Zn:2-MeIM) por 12 h.

### 3.4 Microscopia Eletrônica da Varredura (MEV)

As análises por MEV fazem-se necessárias para que a morfologia microscópica dos materiais produzidos seja confirmada. A análise da forma também se faz necessária para que seja feita a comparação da MOF obtida com outras já sintetizadas e publicadas. Devido a disponibilidade reduzida do equipamento, esta análise só foi realizada para a amostra sintetizada na condição que forneceu o maior rendimento de ZIF-8.

A figura 12 mostra as fotomicrografias obtidas a partir da análise por MEV da ZIF-8 sintetizada. A figura 12a contém a imagem da ZIF-8 com aumento de 3 mil vezes; nas figuras 12b e 12c, as imagens estão com aumento de 5 mil e 15 mil vezes, respectivamente. A partir da análise das fotomicrografias com maiores aumentos, percebe-se uma morfologia semelhante com formato rômboico dodecaédrico, bastante uniforme. Esse padrão morfológico se assemelha a ZIF-8 desenvolvida em outros estudos [18,27,40].

O padrão microscópico da ZIF-8 produzida e ilustrado na figura 12, comprova que as condições de síntese utilizadas neste estudo são eficientes para a produção de um excipiente que mantém as características morfológicas esperadas para tal material.



**Figura 12.** MEV da ZIF-8.

**Legenda:** a- aumento de 3.000 x; b- aumento de 5.000 x; c- aumento de 15.000 x.

#### 4. Conclusões

A partir do que foi exposto e discutido, chega-se a conclusão de que é possível utilizar várias condições de síntese para produzir o excipiente tecnológico ZIF-8, entretanto, os materiais produzidos costumeiramente não apresentam as mesmas características físicas, como o perfil de degradação térmica.

O tempo de reação não interfere de maneira significativa no rendimento da síntese, mas interfere de forma negativa na qualidade do material quando o tempo de 6 h for praticado, sendo produzido um material com menor estabilidade térmica. As proporções entre os reagentes de partida interferem de maneira significativa, de forma que quanto maior for a diferença entre a fonte de zinco e o 2-metilimidazol, menor será o rendimento da síntese.

As melhores condições de síntese mostraram-se aquelas com a proporção molar dos reagentes em 1:2 (Zn:2-MeIM) por um tempo de 12 e 24 h. Entretanto, como este trabalho se propôs a elaborar uma metodologia simples, rápida e de baixo custo, escolheu-se como melhor condição de síntese aquela praticada por um período de 12 h. A ZIF-8 produzida nessas condições de síntese mostraram-se estáveis em elevadas temperaturas (acima de 450° C), com padrões físico-químicos semelhantes aos reportados na literatura no que diz respeito as bandas de absorção no infravermelho, bem como sua morfologia. Vale ressaltar que a metodologia aqui proposta se trata de uma síntese verde, utilizando água como solvente dos reagentes e como meio reacional, bem como não faz uso de temperatura elevadas.

Dessa forma, a ZIF-8 mostra-se, mais uma vez, como sendo um material de qualidade e alta estabilidade térmica que pode ser usado na produção de medicamentos, seja como excipiente capaz de melhorar a solubilidade de fármacos ou como matéria-prima para o desenvolvimento de sistemas de liberação modificada de drogas.

**REFERÊNCIAS**

- [1] H. Furukawa, K.E. Cordova, M. O’Keeffe, O.M. Yaghi, The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks, *Science* (80-. ). 341 (2013) 1230444. <https://doi.org/10.1126/science.1230444>.
- [2] C. Doonan, R. Riccò, K. Liang, D. Bradshaw, P. Falcaro, Metal–Organic Frameworks at the Biointerface: Synthetic Strategies and Applications, *Acc. Chem. Res.* 50 (2017) 1423–1432. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00090>.
- [3] L. Jiao, J.Y.R. Seow, W.S. Skinner, Z.U. Wang, H.-L. Jiang, Metal–organic frameworks: Structures and functional applications, *Mater. Today.* 27 (2019) 43–68. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2018.10.038>.
- [4] M.H. Yap, K.L. Fow, G.Z. Chen, Synthesis and applications of MOF-derived porous nanostructures, *Green Energy Environ.* 2 (2017) 218–245. <https://doi.org/10.1016/j.gee.2017.05.003>.
- [5] P. Horcajada, R. Gref, T. Baati, P.K. Allan, G. Maurin, P. Couvreur, G. Férey, R.E. Morris, C. Serre, Metal–Organic Frameworks in Biomedicine, *Chem. Rev.* 112 (2012) 1232–1268. <https://doi.org/10.1021/cr200256v>.
- [6] P.H. Ho, F. Salles, F. Di Renzo, P. Trens, One-pot synthesis of 5-FU@ZIF-8 and ibuprofen@ZIF-8 nanoparticles, *Inorganica Chim. Acta.* 500 (2020) 119229. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.119229>.
- [7] P. Horcajada, C. Serre, M. Vallet-Regí, M. Sebban, F. Taulelle, G. Férey, Metal–Organic Frameworks as Efficient Materials for Drug Delivery, *Angew. Chemie Int. Ed.* 45 (2006) 5974–5978. <https://doi.org/10.1002/anie.200601878>.
- [8] M. Gomar, S. Yeganegi, Adsorption of 5-fluorouracil, hydroxyurea and mercaptopurine drugs on zeolitic imidazolate frameworks (ZIF-7, ZIF-8 and ZIF-9), *Microporous Mesoporous Mater.* 252 (2017) 167–172. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2017.06.010>.
- [9] M. Cai, G. Chen, L. Qin, C. Qu, X. Dong, J. Ni, X. Yin, Metal Organic Frameworks as Drug Targeting Delivery Vehicles in the Treatment of Cancer, *Pharmaceutics.* 12 (2020) 232. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030232>.
- [10] B. Chen, Z. Yang, Y. Zhu, Y. Xia, Zeolitic imidazolate framework materials: recent progress in synthesis and applications, *J. Mater. Chem. A.* 2 (2014) 16811–16831. <https://doi.org/10.1039/C4TA02984D>.
- [11] M. Malekmohammadi, S. Fatemi, M. Razavian, A. Nouralishahi, A comparative study

- on ZIF-8 synthesis in aqueous and methanolic solutions: Effect of temperature and ligand content, *Solid State Sci.* 91 (2019) 108–112.  
<https://doi.org/10.1016/j.solidstatesciences.2019.03.022>.
- [12] N.A.H.M. Nordin, A.F. Ismail, A. Mustafa, P.S. Goh, D. Rana, T. Matsuura, Aqueous room temperature synthesis of zeolitic imidazole framework 8 (ZIF-8) with various concentrations of triethylamine, *RSC Adv.* 4 (2014) 33292–33300.  
<https://doi.org/10.1039/C4RA03593C>.
- [13] K.S. Park, Z. Ni, A.P. Cote, J.Y. Choi, R. Huang, F.J. Uribe-Romo, H.K. Chae, M. O’Keeffe, O.M. Yaghi, Exceptional chemical and thermal stability of zeolitic imidazolate frameworks, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103 (2006) 10186–10191.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0602439103>.
- [14] S.A. Moggach, T.D. Bennett, A.K. Cheetham, The Effect of Pressure on ZIF-8: Increasing Pore Size with Pressure and the Formation of a High-Pressure Phase at 1.47 GPa, *Angew. Chemie Int. Ed.* 48 (2009) 7087–7089.  
<https://doi.org/10.1002/anie.200902643>.
- [15] P.A. Sampaio, S.C. Serafim, P.M. Nascimento Menezes, E.C. Valença Pereira, P.G. Sousa de Sá, J.M. Texeira de Alencar Filho, R. Gonçalves de Oliveira Júnior, P.J. Rolim Neto, J.A. da Silva, L.A. Rolim, Development and characterization of the zeolite imidazolate framework for a modified release of the drug scopoletin, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* (2020) 102131. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102131>.
- [16] L. Gao, Q. Chen, T. Gong, J. Liu, C. Li, Recent advancement of imidazolate framework (ZIF-8) based nanoformulations for synergistic tumor therapy, *Nanoscale.* 11 (2019) 21030–21045. <https://doi.org/10.1039/c9nr06558j>.
- [17] Y.-R. Lee, M.-S. Jang, H.-Y. Cho, H.-J. Kwon, S. Kim, W.-S. Ahn, ZIF-8: A comparison of synthesis methods, *Chem. Eng. J.* 271 (2015) 276–280.  
<https://doi.org/10.1016/j.cej.2015.02.094>.
- [18] H. Kaur, G.C. Mohanta, V. Gupta, D. Kukkar, S. Tyagi, Synthesis and characterization of ZIF-8 nanoparticles for controlled release of 6-mercaptopurine drug, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 41 (2017) 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.07.004>.
- [19] L.R. de Moura Ferraz, A.É.G.A. Tabosa, D.D.S. da Silva Nascimento, A.S. Ferreira, J.Y.R. Silva, S.A. Junior, L.A. Rolim, P.J. Rolim-Neto, Benzimidazole in vitro dissolution release from a pH-sensitive drug delivery system using Zif-8 as a carrier, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 32 (2021) 59. <https://doi.org/10.1007/s10856-021-06530-w>.
- [20] A.C.C. Vieira, D.A. Ferreira Fontes, L.L. Chaves, L.D.S. Alves, J.L. de Freitas Neto,



- M.F. de La Roca Soares, J.L. Soares-Sobrinho, L.A. Rolim, P.J. Rolim-Neto, Multicomponent systems with cyclodextrins and hydrophilic polymers for the delivery of Efavirenz, *Carbohydr. Polym.* 130 (2015) 133–140.  
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.04.050>.
- [21] A.C.C. Vieira, L.L. Chaves, M. Pinheiro, S.C. Lima, P.J.R. Neto, D. Ferreira, B. Sarmiento, S. Reis, Lipid nanoparticles coated with chitosan using a one-step association method to target rifampicin to alveolar macrophages, *Carbohydr. Polym.* 252 (2021) 116978. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116978>.
- [22] M.R. dos Santos, J.J. Alcaraz-Espinoza, M.M. da Costa, H.P. de Oliveira, Usnic acid-loaded polyaniline/polyurethane foam wound dressing: preparation and bactericidal activity, *Mater. Sci. Eng. C* 89 (2018) 33–40.  
<https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.03.019>.
- [23] E. Santoso, R. Ediati, Z. Istiqomah, D.O. Sulistiono, R.E. Nugraha, Y. Kusumawati, H. Bahruji, D. Prasetyoko, Facile synthesis of ZIF-8 nanoparticles using polar acetic acid solvent for enhanced adsorption of methylene blue, *Microporous Mesoporous Mater.* 310 (2021) 110620. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2020.110620>.
- [24] J.R. Pavia, L. P., Lampman, G. M., Kriz, G. S., Kyvyan, *Introdução à espectroscopia*, 4th ed., Cengage Learning, São Paulo, 2010.
- [25] J. Peng, H. Zhang, Y. Yan, Preparation and characterization of a novel ZIF-8 membrane over high voidage paper-like stainless steel fibers, *J. Solid State Chem.* 269 (2019) 203–211. <https://doi.org/10.1016/j.jssc.2018.09.031>.
- [26] U.P.N. Tran, K.K.A. Le, N.T.S. Phan, Expanding Applications of Metal–Organic Frameworks: Zeolite Imidazolate Framework ZIF-8 as an Efficient Heterogeneous Catalyst for the Knoevenagel Reaction, *ACS Catal.* 1 (2011) 120–127.  
<https://doi.org/10.1021/cs1000625>.
- [27] F. Şahin, B. Topuz, H. Kalıpçılar, Synthesis of ZIF-7, ZIF-8, ZIF-67 and ZIF-L from recycled mother liquors, *Microporous Mesoporous Mater.* 261 (2018) 259–267.  
<https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2017.11.020>.
- [28] M.K. Trivedi, A.B. Dahryn Trivedi, G.N. Gunin Saikia, Physical and Structural Characterization of Biofield Treated Imidazole Derivatives, *Nat. Prod. Chem. Res.* 03 (2015). <https://doi.org/10.4172/2329-6836.1000187>.
- [29] J. An, S.J. Geib, N.L. Rosi, Cation-Triggered Drug Release from a Porous Zinc–Adeninate Metal–Organic Framework, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 8376–8377. <https://doi.org/10.1021/ja902972w>.

- [30] T.R. da Rocha, T. Veríssimo dos Santos, R. da S. Viana, S.M. Plentz Meneghetti, C.D.A. do E.S. Barbosa, Study of the morphological, structural and photophysical properties of dual emission europium-doped ZIF-8 particles, *Opt. Mater. (Amst)*. 111 (2021) 110581. <https://doi.org/10.1016/j.optmat.2020.110581>.
- [31] M. Gao, J. Wang, Z. Rong, Q. Shi, J. Dong, A combined experimental-computational investigation on water adsorption in various ZIFs with the SOD and RHO topologies, *RSC Adv.* 8 (2018) 39627–39634. <https://doi.org/10.1039/C8RA08460B>.
- [32] M. Wu, X. Guo, F. Zhao, B. Zeng, A Poly(ethyleneglycol) Functionalized ZIF-8 Membrane Prepared by Coordination-Based Post-Synthetic Strategy for the Enhanced Adsorption of Phenolic Endocrine Disruptors from Water, *Sci. Rep.* 7 (2017) 8912. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09364-1>.
- [33] L.R. de Moura Ferraz, A.É.G.A. Tabosa, D.D.S. da Silva Nascimento, A.S. Ferreira, V. de Albuquerque Wanderley Sales, J.Y.R. Silva, S.A. Júnior, L.A. Rolim, J.J. de Souza Pereira, P.J. Rolim-Neto, ZIF-8 as a promising drug delivery system for benzimidazole: development, characterization, in vitro dialysis release and cytotoxicity, *Sci. Rep.* 10 (2020) 16815. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73848-w>.
- [34] J. Yuan, Q. Li, J. Shen, K. Huang, G. Liu, J. Zhao, J. Duan, W. Jin, Hydrophobic-functionalized ZIF-8 nanoparticles incorporated PDMS membranes for high-selective separation of propane/nitrogen, *Asia-Pacific J. Chem. Eng.* 12 (2017) 110–120. <https://doi.org/10.1002/apj.2058>.
- [35] N. Liédana, A. Galve, C. Rubio, C. Téllez, J. Coronas, CAF@ZIF-8: One-Step Encapsulation of Caffeine in MOF, *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 4 (2012) 5016–5021. <https://doi.org/10.1021/am301365h>.
- [36] M. Taheri, D. Ashok, T. Sen, T.G. Enge, N.K. Verma, A. Tricoli, A. Lowe, D. R. Nisbet, T. Tsuzuki, Stability of ZIF-8 nanopowders in bacterial culture media and its implication for antibacterial properties, *Chem. Eng. J.* (2020) 127511. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.127511>.
- [37] M. Wesolowski, B. Rojek, Thermogravimetric detection of incompatibilities between atenolol and excipients using multivariate techniques, *J. Therm. Anal. Calorim.* 113 (2013) 169–177. <https://doi.org/10.1007/s10973-013-3070-y>.
- [38] B. Rojek, M. Wesolowski, Compatibility study of theophylline with excipients using thermogravimetry supported by kinetic analysis, *J. Therm. Anal. Calorim.* 143 (2021) 227–236. <https://doi.org/10.1007/s10973-019-09235-z>.
- [39] B. Rojek, M. Wesolowski, Compatibility studies of hydrocortisone with excipients

- using thermogravimetric analysis supported by multivariate statistical analysis, *J. Therm. Anal. Calorim.* 127 (2017) 543–553. <https://doi.org/10.1007/s10973-016-5441-7>.
- [40] J.B. James, Y.S. Lin, Kinetics of ZIF-8 Thermal Decomposition in Inert, Oxidizing, and Reducing Environments, *J. Phys. Chem. C.* 120 (2016) 14015–14026. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.6b01208>.
- [41] L. Tang, J. Shi, X. Wang, S. Zhang, H. Wu, H. Sun, Z. Jiang, Coordination polymer nanocapsules prepared using metal–organic framework templates for pH-responsive drug delivery, *Nanotechnology.* 28 (2017) 275601. <https://doi.org/10.1088/1361-6528/aa7379>.
- [42] H. Zhang, J. James, M. Zhao, Y. Yao, Y. Zhang, B. Zhang, Y.S. Lin, Improving hydrostability of ZIF-8 membranes via surface ligand exchange, *J. Memb. Sci.* 532 (2017) 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2017.01.065>.

*CAPÍTULO 3*

**CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DE VITEXINA ISOLADA DE  
*Jatropha mutabilis* (Pohl) Baill.**

**Artigo a ser submetido na revista “*Journal of Medicinal Plants Research*”.**

## RESUMO

*Jatropha mutabilis* pertence a família Euphorbiaceae e tem sido reportada como uma nova fonte para a obtenção do flavonoide vitexina, o qual é um glicosídeo de apigenina com diversas ações farmacológicas já descritas. O objetivo deste trabalho foi realizar a caracterização físico-química de vitexina isolada das folhas de *J. mutabilis*. Para isso, as folhas foram coletadas, secas e extraídas com etanol a 95% pelo processo de maceração exaustiva para obtenção do extrato etanólico bruto. O extrato foi submetido ao processo de partição líquido-líquido com solventes em ordem crescente de polaridade (hexano, clorofórmio e acetato de etila), e vitexina foi isolada por precipitação a partir da fase acetato de etila. A solubilidade da vitexina foi verificada em diferentes solventes e tampões, bem como curvas de calibração por UV-vis e CLAE-DAD foram construídas. As análises térmicas foram realizadas por termogravimetria (TG) e por calorimetria exploratória diferencial (DSC). A estrutura molecular foi confirmada por ressonância magnética nuclear (RMN) e infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), e a morfologia por microscopia eletrônica de varredura (MEV). As bandas de absorção no TF-IR mostraram eventos característicos para os grupos funcionais presentes na vitexina. Os eventos térmicos evidenciados nas análises por TG e DSC mostraram eventos característicos para perda de água, fusão e degradação da vitexina. A morfologia foi confirmada por MEV, mostrando estrutura de cristais circulares com tamanho variados. As curvas de calibração mostraram-se lineares, e a partir delas foi possível obter equações da reta para futuras quantificações de vitexina em diferentes soluções. Vitexina exibiu melhor solubilidade nos solventes etanol ( $255,7 \pm 0,23 \mu\text{g/mL}$ ) e metanol ( $656,8 \pm 1,95 \mu\text{g/mL}$ ), e solubilidades mais baixas em solventes de mais baixa polaridade e nos tampões usados. A baixa solubilidade foi confirmada, mais uma vez, pelos testes de liberação em diferentes tampões, onde vitexina exibiu liberação abaixo de 35% em 8 h de experimento para ambos os meios. O estudo trouxe dados inéditos para a caracterização físico-química da vitexina, tais como as análises por TG e DSC, bem como os dados de solubilidade quantitativa e perfil de liberação.

Palavras-chave: pré-formulação; liberação; solubilidade; termogravimetria; calorimetria exploratória diferencial.

## ABSTRACT:

*Jatropha mutabilis* belongs to Euphorbiaceae family and has been reported as a new source for obtaining the flavonoid vitexin, which is an apigenin glycoside with several pharmacological actions already described. The objective of this work was to carry out the physicochemical characterization of vitexin isolated from the leaves of *J. mutabilis*. For this, the leaves were

collected, dried and extracted with 95% ethanol by the process of exhaustive maceration to obtain the crude ethanol extract. The extract was submitted to a liquid-liquid partition process with solvents in increasing order of polarity (hexane, chloroform and ethyl acetate), and vitexin was isolated by precipitation from the ethyl acetate phase. Vitexin solubility was verified in different solvents and buffers, as well as UV-vis and HPLC-DAD calibration curves were constructed. Thermal analyzes were performed by thermogravimetry (TG) and by differential scanning calorimetry (DSC). The molecular structure was confirmed by nuclear magnetic resonance (NMR) and Fourier transform infrared (FT-IR), and the morphology by scanning electron microscopy (SEM). Absorption bands in FT-IR showed characteristic events for functional groups present in vitexin. The thermal events evidenced in the TG and DSC analyzes showed characteristic events for water loss, melting and degradation of vitexin. The morphology was confirmed by SEM, showing the structure of circular crystals of varying sizes. The calibration curves were linear, and from them it was possible to obtain straight line equations for future quantification of vitexin in different solutions. Vitexin exhibited better solubility in ethanol ( $255.7 \pm 0.23 \mu\text{g/mL}$ ) and methanol ( $656.8 \pm 1.95 \mu\text{g/mL}$ ) solvents, and lower solubility in lower polarity solvents and in the buffers used. The low solubility was confirmed, once again, by the release tests in different buffers, where vitexin exhibited a liberation below 35% in 8 h of the experiment for both media. The study brought new data for the physicochemical characterization of vitexin, such as TG and DSC analysis, as well as quantitative solubility and release profile data.

**Keywords:** preformulation; release; solubility; thermogravimetry; differential scanning calorimetry.

## 1 INTRODUÇÃO

O gênero *Jatropha*, pertencente à família Euphorbiaceae, possui aproximadamente 170 espécies distribuídas nas regiões tropicais e subtropicais da África e América (Hirota et al., 2010). O seu nome deriva da palavra grega “*jatros*” (médico) e “*trophe*” (alimentos), o que nos faz inferir que este gênero possui um grande número de espécies com utilização nas medicinas tradicionais (Kumar e Sharma, 2008).

*Jatropha mutabilis* (Pohl) Baill. é uma espécie arbustiva espontânea, monoica, presente somente no Brasil (mais precisamente no bioma caatinga), a qual ocorre desde o Piauí até a Bahia, em áreas de caatinga hiperxerófila, costumeiramente encontrada em terreno arenoso (Santos, Machado e Lopes, 2005). É conhecida popularmente como “pinhão-de-seda” e tem

suas folhas e flores utilizadas pela medicina popular para o tratamento da constipação intestinal (Albuquerque et al., 2007).

Estudos fitoquímicos realizados a partir das folhas de *J. mutabilis* evidenciaram que seus constituintes químicos principais são vitexina (majoritário), isovitexina e orientina, na proporção de 5:1:1 (Costa, 2014). Vitexina é um flavonoide com baixa solubilidade em água, classificada como C-heterosídeo, e é um glicosídeo de apigenina, cujas atividades farmacológicas foram demonstradas por diversos modelos experimentais (He et al., 2016). Vitexina é cardioprotetora e apresentou potencial hipotensivo (Dong et al., 2008; Lu et al., 2013; Mali et al., 2012), anti-inflamatório (Borghi et al., 2013; Huang et al., 2005), antioxidante *in vitro* (Kim et al., 2005; Zhang et al., 2011) e *in vivo* (Zhang et al., 2014), antimicrobiano (Das et al., 2016; Basile et al., 1999), antineoplásico (Lee et al., 2012; Choi et al., 2006), propriedades antidiabéticas (Choo et al., 2012; Peng et al., 2008) e, mais recentemente, antitussígena e expectorante (Costa et al., 2020a). Vitexina apresentou atividade antineoplásica em diversos modelos *in vitro* e *in vivo* (carcinoma mamário e oral, leucemia, tumor cerebral e esofágico), sendo seus efeitos devido à promoção da apoptose e autofagia, bem como a inibição da proliferação e migração através de várias vias de sinalização (He et al., 2016).

A identificação e caracterização físico-química de novas entidades químicas é de fundamental importância, pois dados sobre sua estabilidade podem ser inferidos a partir desta caracterização. Um padrão precisa ser verificado e estabelecido para a molécula em estudo para que, posteriormente, seja possível a sua utilização tecnológica de forma racional e assim garantir a sua qualidade (Ferraz, 2017; Schaffazick et al., 2003).

Os estudos de pré-formulação, além de outras análises, fornecem as informações necessárias sobre a molécula em questão e dão subsídios para a combinação do fármaco com adjuvantes farmacêuticos na fabricação de uma nova forma farmacêutica (Costa et al., 2013; Gomes et al., 2015). Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi realizar a obtenção de vitexina a partir da espécie vegetal *J. mutabilis*, bem como realizar sua caracterização físico-química.

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 Obtenção de vitexina

A vitexina foi obtida a partir da espécie *Jatropha mutabilis* (Pohl.) Baill (cadastro no SISGEN nº A94E671). As folhas foram coletadas no Centro de Recuperação de Áreas Degradadas da Caatinga na UNIVASF (CRAD/UNIVASF) no município de Petrolina-PE, (-

9°19'32,2 S 40°32'48,2 W), em março de 2019. As folhas foram armazenadas em sacos de papel, secas em estufa com ar circulante a 45° C, pulverizadas em moinho de facas (modelo SL-31, SOLAB) e, em seguida, foram maceradas a temperatura ambiente com etanol a 95%. Foram realizadas três extrações com intervalos de 72 h entre cada extração. A solução extrativa foi filtrada, e por fim, concentrada em evaporador rotativo (modelo SL-125, SOLAB) sob pressão reduzida a temperatura de aproximadamente 50° C, até obtenção do extrato etanólico bruto (EEB) (Costa et al., 2020a).

O EEB foi solubilizado em uma mistura de água e metanol (7:3), agitado mecanicamente por 1 h e particionado com hexano, clorofórmio e acetato de etila, gerando três frações de polaridades distintas. A fração de interesse (acetato de etila) foi concentrada em evaporador rotativo (50° C) com pressão reduzida, até obtenção de um precipitado (posteriormente identificado como sendo vitexina). Após isso, o precipitado foi lavado com metanol por sucessivas vezes para retirar as possíveis impurezas até a obtenção de um pó de coloração amarelo claro (Costa, 2014).

## **2.2 Análise por ressonância magnética nuclear (RMN)**

Após o isolamento de vitexina, o composto foi encaminhado para a análise por Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Os experimentos de RMN foram realizados em aparelho Bruker Ascend™ 400, operando a 400 MHz para RMN de  $^1\text{H}$  e a 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ . As amostras foram solubilizadas em dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ) (Tedia®, Brasil). Os deslocamentos químicos foram expressos em ppm ( $\delta$ ) (Costa et al., 2020a).

## **2.3 Análise por espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)**

O espectro de infravermelho da amostra analisada foi obtido utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr) como suporte sólido. Para o preparo da pastilha utilizou-se aproximadamente 1 mg da amostra para 100 mg de KBr, os quais foram macerados até obtenção de um pó fino. A mistura foi então submetida a pressão de 78,5 KN, empregando prensa hidráulica (Shimadzu®) por um período de 10 min. Após a obtenção da pastilha de KBr, esta foi analisada em espectrômetro (IRTracer-100, Shimadzu®) na região entre 4500 a 600  $\text{cm}^{-1}$ , com 45 scans e resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$  (Sampaio et al., 2021).



## 2.4 Análise por termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Para a obtenção das curvas de DSC foi utilizado o Calorímetro Shimadzu® (DSC-60) interligado ao software Shimadzu® TA-60WS e usou-se 2 mg de vitexina, posto em cadinho de alumínio. O aparelho foi calibrado com razão de aquecimento de 10° C/min, com variação de temperatura de 0-300° C, e vazão de nitrogênio de 50 mL/min. As curvas de TG foram realizadas por meio da termobalança Shimadzu® (TGA Q60), onde pesou-se 5 mg de vitexina em cadinho de platina. O aparelho foi calibrado com razão de aquecimento de 10° C/min, com variação de temperatura de 0-600° C, e vazão de nitrogênio 100 mL/min. Todos os processos de análises foram precedidos de pulverização, tamisação e pesagem quantitativa da amostra. Índio (156,4° C) e Zinco (419,5° C) foram utilizados para calibrar a escala de temperatura e a resposta de entalpia do equipamento (Ferraz, 2017).

## 2.5 Análise por microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Para identificar a morfologia microscópica da vitexina, a amostra foi dispersa em fita dupla face de carbono fixada no suporte (*stub*). Em seguida a amostra foi metalizada com ouro atômico em um metalizador Quorum (modelo Q150R ES) com uma corrente de 15 mA por 5 min com um *tooling* fator de 2,30. A amostra foi analisada em microscópio eletrônico de varredura Vega3 (SEM, Tescan®) (Guimarães et al., 2019; Sampaio et al., 2021).

## 2.6 Obtenção de curvas de calibração de vitexina por UV-vis e por CLAE-DAD

Foi preparada uma curva de calibração em espectrofotômetro de UV-Vis (EVEN®, modelo IL-592) utilizando soluções de vitexina preparadas com uma mistura 1:1 de metanol e acetonitrila, em cinco concentrações conhecidas diferentes (1, 2, 5, 10 e 15 µg/mL) em triplicata. Através da utilização do software OriginPro 8.0, foi construído o gráfico de concentração  $\times$  resposta (absorbância). A partir disso, foi obtida a equação da reta, com a qual torna possível calcular a concentração de vitexina presente nas soluções. A detecção foi realizada no comprimento de onda de 336 nm (Costa, 2014).

Uma curva de calibração por CLAE-DAD também foi construída a partir da utilização da metodologia proposta por Costa e colaboradores (2020b). Uma solução estoque na concentração de 50 µg/mL foi preparada e em seguida diluída para obtenção das concentrações

utilizadas no experimento (2, 5, 10, 15, 20, 25 e 30 µg/mL). As análises foram realizadas utilizando em cromatógrafo líquido de alta eficiência acoplado a um detector de arranjo de diodos (CLAE-DAD) (modelo LC-10ADVP, Shimadzu®), com compartimento de coluna termostaticado (modelo CTO, 10ASVP), injetor automático (modelo SIL, 20ADVP), controlador (modelo SCL, 20ADVP) e degaseificador (modelo DGU, 20A). A coleta de dados e análises foram realizadas utilizando o software Shimadzu® LCSolution™. Todas as soluções foram filtradas através de membrana com tamanho de poros de 0,45 µm (Chromfilter®). Foi usada uma coluna RP-18 (150 x 4,6 mm), tamanho de partículas 2,7 µm (Poroshel, Agilent®). A fase móvel era composta por acetonitrila como solvente A e ácido fórmico a 0,1% em água ultrapura como solvente B. As separações foram efetuadas por um gradiente como segue: 0-40 min, 90-72% de solvente B; 40-50 min, 72-90% de solvente B; 50-60 min isocrático. O fluxo da fase móvel foi de 0,4 mL/min, com volume de injeção de 10 µL. Todos os ensaios cromatográficos foram realizados a 37° C, com detecção UV em 336 nm, em triplicata. As áreas dos picos cromatográficos foram utilizadas como resposta a concentração da solução utilizada.

## **2.7 Determinação da solubilidade quantitativa da vitexina**

A um volume fixo dos solventes líquidos (5 mL) foi adicionada quantidade de vitexina até formação de corpo de fundo. Caso 24 h após a formação do corpo de fundo, em repouso e a temperatura ambiente, ainda houvesse vitexina insolúvel, significaria que a substância já alcançara seu limite de solubilidade naquele solvente. Os solventes utilizados neste teste foram: acetato de etila, acetonitrila, clorofórmio, etanol, metanol e tampões com pH de 1,2, 4,5 e 7,2. As soluções foram filtradas e analisadas pela metodologia por CLAE-DAD descrita no item anterior. Todas as análises foram realizadas em triplicata e os resultados expressos como média ± desvio padrão da média para a solubilidade de vitexina.

## **2.8 Perfil de liberação da vitexina**

Para este teste foi utilizada a metodologia proposta por Sampaio e colaboradores (2021) com adaptações. Em béqueres com capacidade de 500 mL foram adicionados 200 mL de tampão (pH 1,2 e 7,2) e 10 mg de vitexina em cada, mantidos sob agitação magnética de 200 rpm. Alíquotas foram retiradas nos tempos 0, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 min para que fosse realizada a quantificação de vitexina solúvel, através da utilização da metodologia por UV-Vis descrita anteriormente. O experimento teve temperatura controlada

em 37° C, realizado em triplica e com os resultados expressos como média  $\pm$  desvio padrão da média para a % de vitexina liberada.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

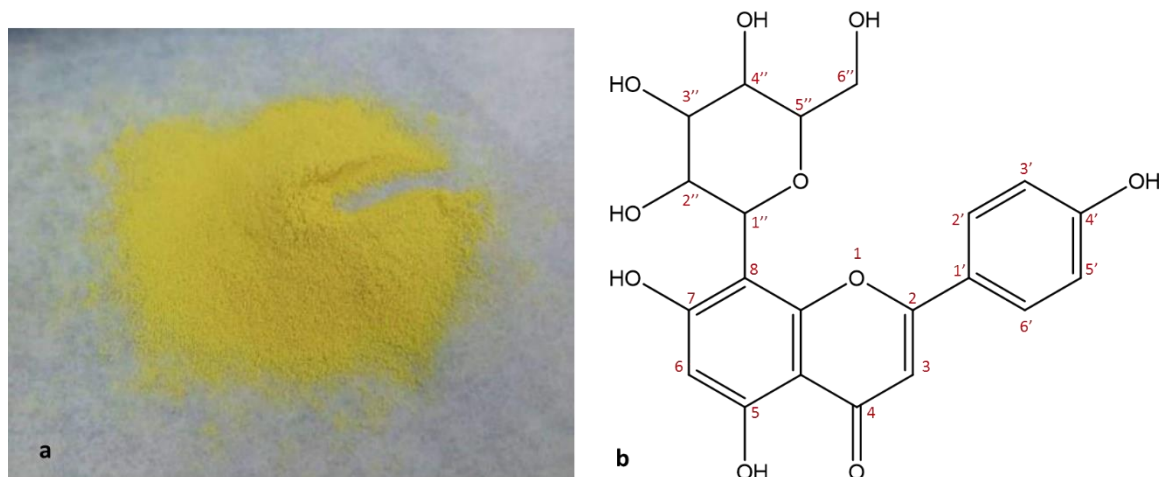
#### 3.1 Obtenção de vitexina

Foram coletadas 5,95 kg de folhas de *J. mutabilis*, que após secas em estufa de circulação de ar e pulverizadas em moinho de facas resultaram em 1,315 kg de material vegetal seco e pulverizado. Os procedimentos posteriores (maceração e concentração), permitiram obter 264,1 g (20,07% de rendimento) de extrato etanólico bruto de *J. mutabilis* (Jm-EEB).

A partir da partição líquido-líquido, pôde-se obter três fases distintas: a hexânica (Jm-Hex), a clorofórmica (Jm-CHCl<sub>3</sub>) e a acetato de etila (Jm-AcOet). Após concentração em evaporador rotativo sob pressão reduzida, a 40° C, estas soluções extrativas geraram as suas respectivas fases, das quais somente a fase acetato de etila foi utilizada para obtenção de vitexina.

Durante a concentração da Jm-AcOet em evaporador rotativo, ocorreu a formação de um precipitado aderido às paredes no fundo do balão (Jm-1) de coloração amarelo claro, sendo posteriormente suspenso em metanol e submetido a uma sonicação em aparelho de ultrassom para desprender o precipitado do balão. Jm-1 (455 mg, rendimento de 0,0346% em relação a droga vegetal, figura 1a) foi tamisado em tamis com malha de tamanho médio dos poros de 180  $\mu$ m, apresentou-se solúvel somente em DMSO e foi identificado, posteriormente, como sendo o flavonoide vitexina (432,4 g/mol), a qual possui sua estrutura molecular ilustrada na figura 1b.

Costa e colaboradores (2020b) já haviam afirmado que *J. mutabilis* pode ser considerada uma fonte promissora do flavonoide vitexina, devido ao seu alto rendimento para este flavonoide. Esse fato pode ser melhor entendido quando se compara o rendimento de vitexina proveniente de *J. mutabilis* com outras fontes vegetais, como é o caso dos achados publicados por Choo et al. (2012). No trabalho, os autores reportam o isolamento de vitexina a partir das folhas de *Ficus deltoidea* Jack, família Moraceae, com rendimento de aproximadamente 0,0001% (7 mg de vitexina) em relação a droga vegetal seca. Ao analisar este e o dado divulgado no nosso trabalho, percebe-se que o rendimento de vitexina de *J. mutabilis* (455 mg) é cerca de 350 vezes maior que o rendimento de *Ficus deltoidea*, mostrando, mais uma vez, a importância da espécie da caatinga para a obtenção deste fitoquímico.

**Figura 1.** Vitexina.

Legenda: a) vitexina isolada de *J. mutabilis*. b) estrutura molecular de vitexina.

Um fato que pode alterar significativamente o rendimento de vitexina isolada a partir de uma droga vegetal é tanto o método de extração, como os solventes utilizados, tal qual pode-se observar no trabalho de Martino et al. (2008). Em seus resultados, os autores reportaram o teor de vitexina extraída das folhas e flores de *Crataegus monogyna* Jacq, família Rosaceae, por diferentes métodos (extração em Soxhlet, maceração, extração assistida por ultrassom e por micro-ondas). De todos os métodos, aquele utilizando extração assistida por micro-ondas com mistura de solventes composta etanol e água (1:1), foi o que obteve maior teor de vitexina ( $1,198 \pm 0,008$  mg/g de vitexina), seguido do método de extração assistida por ultrassom com a mesma mistura de solventes ( $1,100 \pm 0,007$  mg/g de vitexina). Estes resultados reafirmam a importância da escolha dos solventes e do método de extração no rendimento da extração de produtos naturais.

### 3.2 Análise por RMN

Para que se tenha certeza da estrutura química de determinada substância orgânica, principalmente as que são isoladas de produtos naturais, é necessário fazer a sua determinação química por RMN. Esta técnica fornece informações imprescindíveis para a correta caracterização estrutural da substância.

Vitexina não é uma substância inédita. Seu isolamento e caracterização estrutural já foram relatados na literatura diversas vezes, o que facilita a determinação e as atribuições dos sinais e deslocamentos químicos apresentados nos espectros de RMN. A tabela 1 mostra os

deslocamentos químicos para os carbonos ( $^{13}\text{C}$ ) e hidrogênios ( $^1\text{H}$ ) obtidos experimentalmente da vitexina isolada neste trabalho e a sua comparação com a literatura.

**Tabela 1.** Deslocamentos químicos para vitexina isolada neste trabalho e publicados na literatura.

Posição	$^{13}\text{C}$ vitexina (isolada)	$^1\text{H}$ Vitexina (isolada)	$^{13}\text{C}$ vitexina (literatura)	$^1\text{H}$ Vitexina (literatura)
2	163,8	-	163,9	-
3	102,3	6,81	102,5	6,79
4	181,9	-	182,1	-
5	160,3	-	160,4	-
6	98,0	6,29	98,1	6,27
7	162,4	-	162,6	-
8	104,5	-	104,6	-
9	155,9	-	156,0	-
10	103,9	-	104,0	-
1'	121,5	-	121,6	-
2'	128,8	8,04	129,0	8,02
3'	115,7	6,89	115,8	6,87
4'	161,0	-	-	-
5'	115,7	6,89	115,8	6,87
6'	128,8	8,04	129,0	8,02
1''	73,2	4,8	73,4	4,73
2''	70,7	3,8	Ni	Ni
3''	78,5	3,3	Ni	Ni
4''	70,4	3,4	Ni	Ni
5''	81,7	3,2	Ni	Ni
6''	61,2	3,7 e 3,5	Ni	Ni
OH-5	-	13,2	-	13,17
OH-7	-	10,8	-	Ni
OH-4'	-	10,3	-	Ni

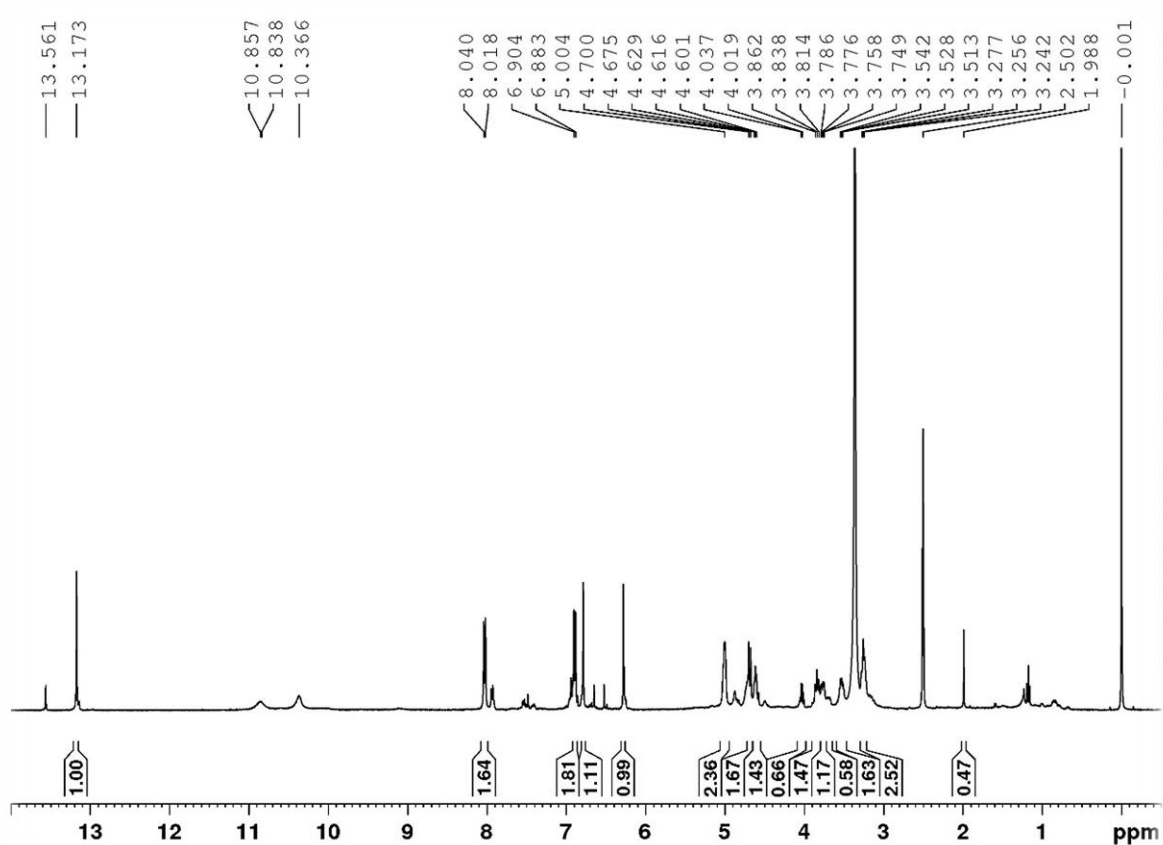
Legenda: Ni (não identificado).

Fonte: Ferreira et al. (2016).

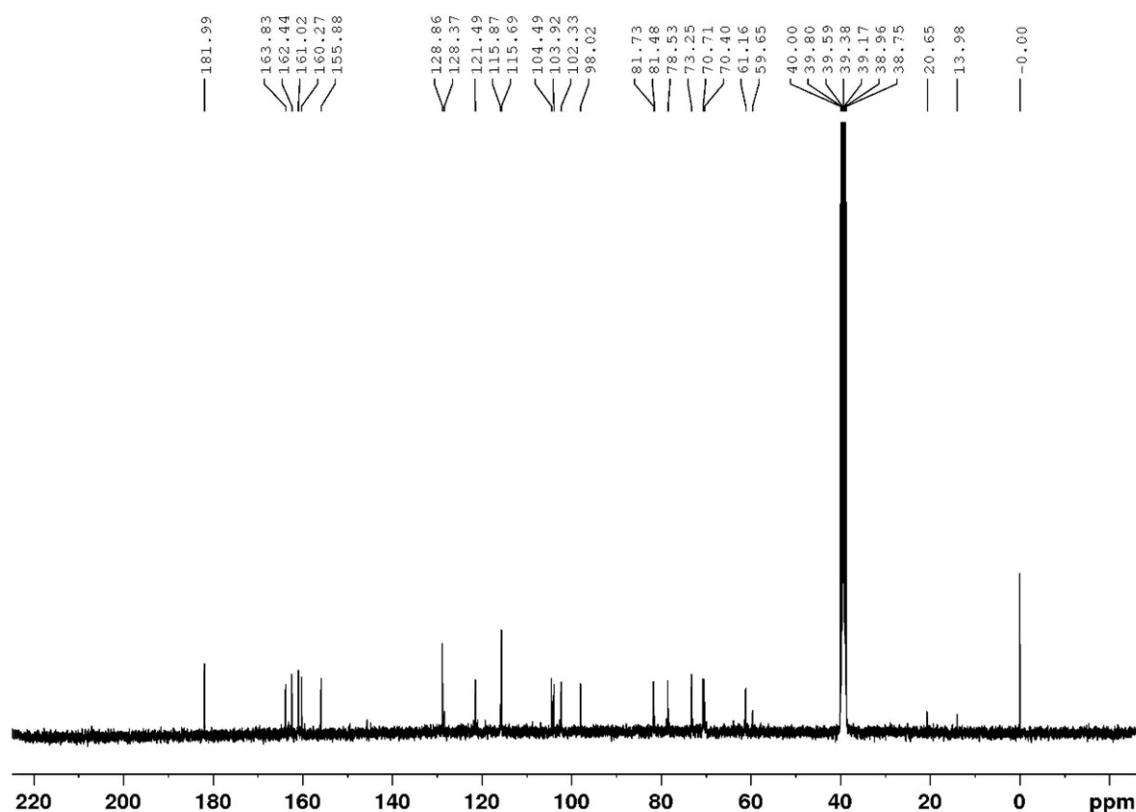
A metodologia citada anteriormente para isolamento da vitexina já é padronizada para esta finalidade, não oferecendo grande dificuldade para obtenção dessa substância em uma quantidade relativamente elevada, quando se compara com rendimentos de fitoquímicos isolados a partir de plantas. Dessa forma, já era esperado o isolamento de vitexina. Pelo fato de sua elucidação estrutural já ter sido realizada por diversas vezes (Kim et al., 2005; Costa et al., 2020a), esta etapa do trabalho resumiu-se a comparação dos dados obtidos experimentalmente com os dados da literatura.

A partir da análise da tabela 1 é possível observar que os dados obtidos experimentalmente referentes a análise por RMN de vitexina, mostram-se muito semelhantes aqueles disponíveis na literatura (Ferreira et al., 2016; Yu et al., 2014), o que é suficiente para confirmarmos a sua determinação estrutural. As figuras 2 e 3 mostram os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , respectivamente, para a vitexina isolada.

**Figura 2.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de vitexina.



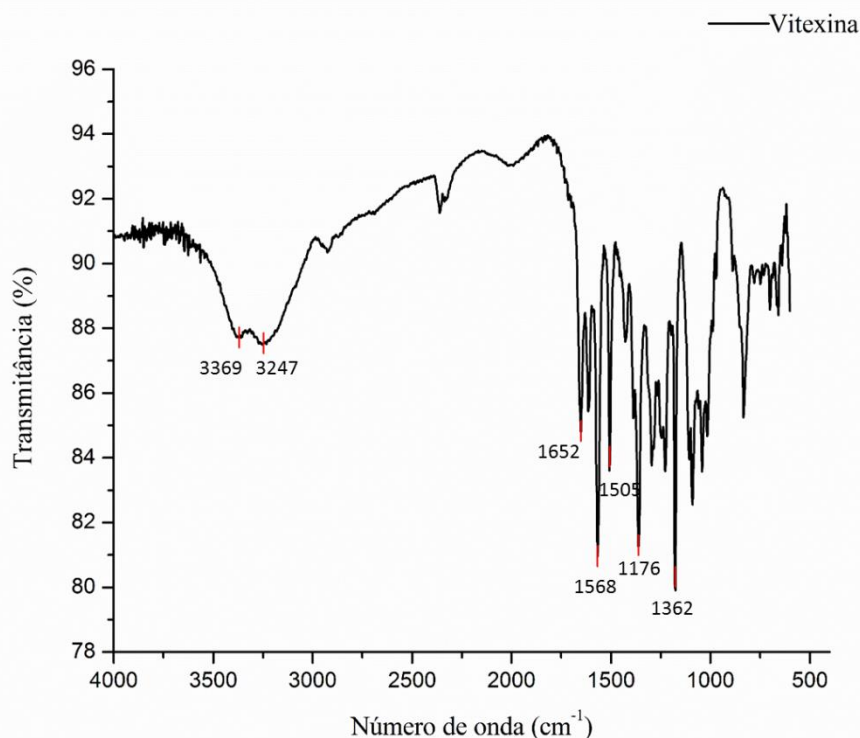
**Figura 3.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de vitexina.



### 3.3 Análise por FT-IR

A análise por FT-IR fornece informações valiosas sobre os grupos funcionais presentes nas estruturas orgânicas, com base na sua absorção na região do infravermelho próximo. Na figura 4 está demonstrado o espectro de FT-IR da vitexina obtido experimentalmente.

A partir da análise do espectro contido na figura 4 é possível observar bandas características dos grupos funcionais presentes na vitexina. As bandas presentes em 3369 e 3247  $\text{cm}^{-1}$  correspondem a hidroxilas com ligação de hidrogênio (faixa de absorção entre 3400 e 3200  $\text{cm}^{-1}$ ). Este sinal corresponde, principalmente a hidroxila na posição 5, pois ela realiza ligação de hidrogênio intramolecular com o oxigênio da carbonila na posição 4. Outro sinal característico de vitexina é a banda de absorção em 1652, que representa a carbonila conjugada e com ligação de hidrogênio intramolecular, tal como referido anteriormente.

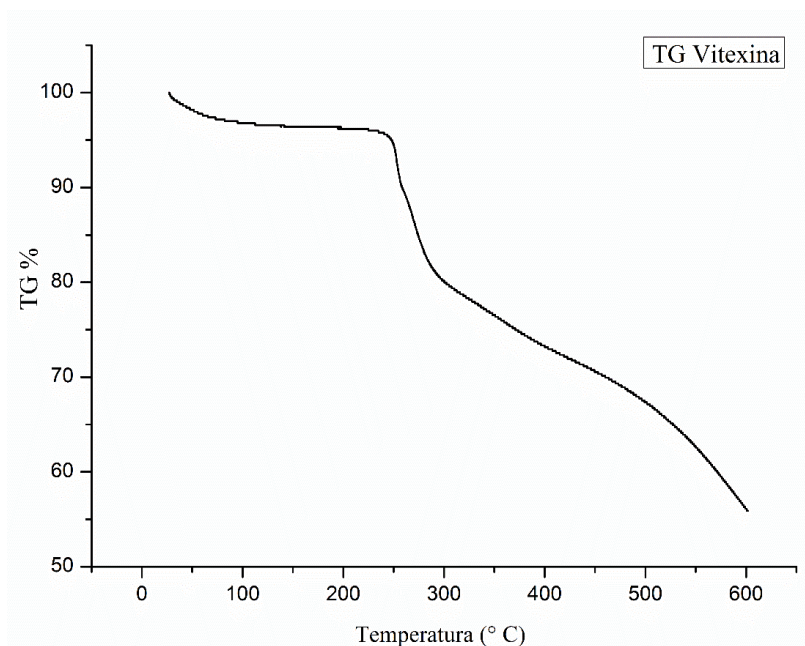
**Figura 4.** Espectro FT-IR da vitexina.

Sinais característicos para ligações duplas entre carbonos (C=C) para compostos aromáticos podem ser observados, ainda pela análise da figura 4, nas bandas em 1568 e 1505  $\text{cm}^{-1}$  (faixa de absorção entre 1600 a 1475  $\text{cm}^{-1}$ ), representando os anéis conjugados do flavonoide. E por fim, os sinais com bandas de absorção em 1176 e 1362  $\text{cm}^{-1}$  correspondem a ligação simples entre carbono e oxigênio (O-C) característico de éter (faixa de absorção de 1300 a 1000  $\text{cm}^{-1}$ ), representando o oxigênio da posição 1 da vitexina.

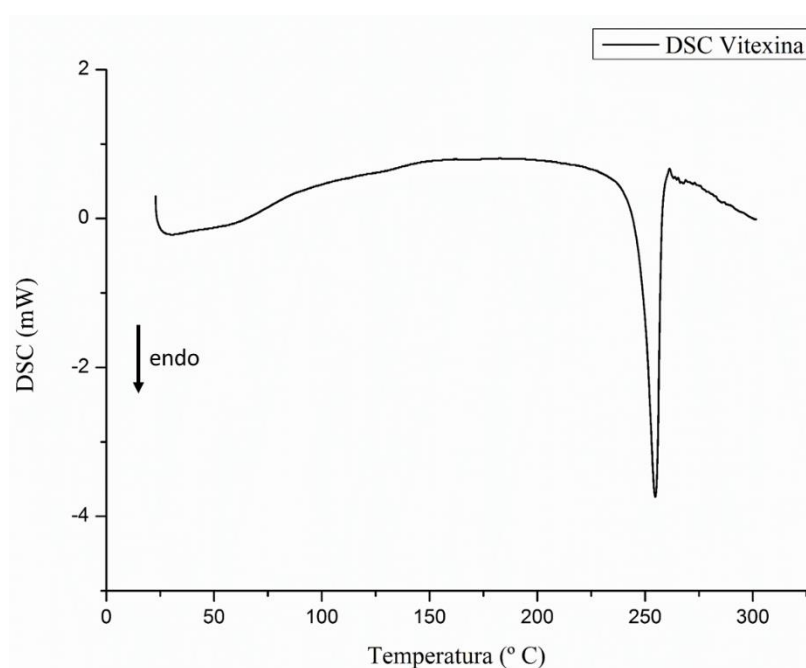
### 3.4 Análise por TG e DSC

Na figura 5 está apresentado o gráfico de porcentagem de perda de massa com o aumento da temperatura, obtido através da análise por TG. A análise termogravimétrica, mostrou perda de massa em três etapas. O primeiro evento térmico representou uma perda de massa de 0,5%, com *onset* em 15,98° C e *endset* em 119,04° C, provavelmente relacionado a perda de água adsorvida ao material. O segundo evento térmico evidenciou uma perda de massa de 6,57%, com *onset* em 249,12° C e *endset* em 257,58° C, estando associado ao ponto de fusão da substância. E, por fim, o terceiro evento térmico representou perda de massa de 9,43%, com *onset* em 264,13° C e *endset* em 283,27° C, provavelmente relacionado ao início de sua degradação térmica.



**Figura 5.** TG da vitexina.

A curva DSC para vitexina está representada na figura 6. A partir da sua análise é possível observar um único evento térmico endotérmico com início em 248,06° C e fim em 257,71° C, representando o ponto de fusão da vitexina ( $T_{pico} = 254,72^{\circ} \text{C}$ ,  $\Delta H = - 212,92 \text{ mJ}$ ), confirmada pela literatura consultada (Chemicalbook, 2020). Os dados relacionados a análise por TG e DSC da vitexina estão sendo reportados pela primeira vez na literatura.

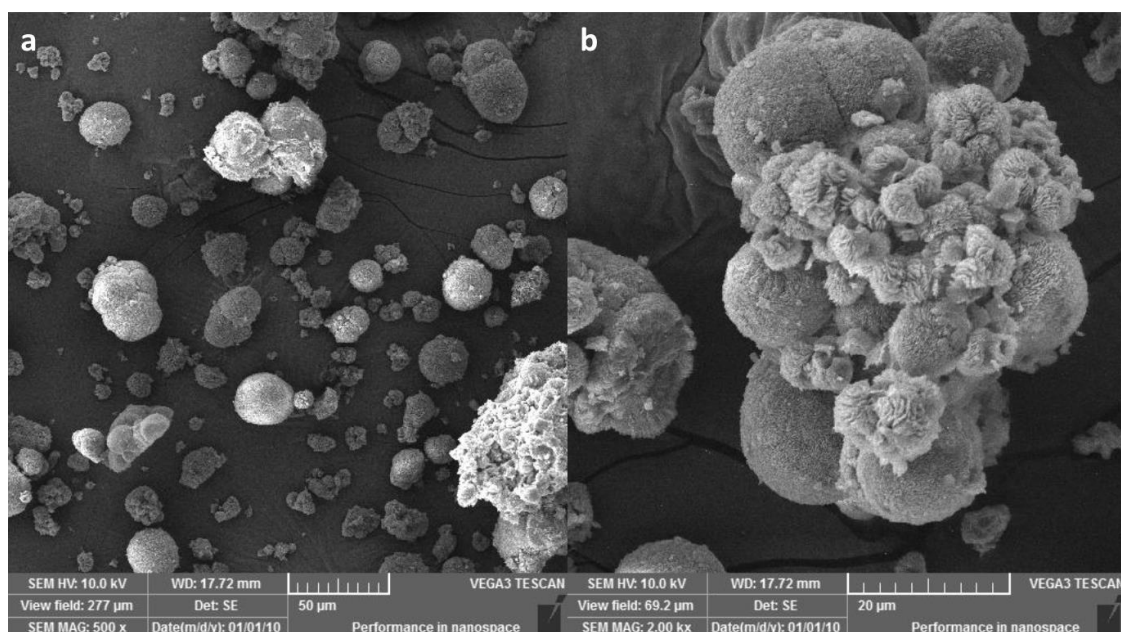
**Figura 6.** DSC da vitexina.

Para fins farmacêuticos, o uso da TG é descrito na caracterização, determinação de pureza e de umidade, identificação de pseudopolimorfismo, na avaliação da estabilidade de fármacos e medicamentos e em estudos de cinética de degradação. Já a DSC é utilizada para medir a diferença de fluxo de calor entre uma substância e um material de referência em função de um programa de aquecimento ou resfriamento. Na área farmacêutica é utilizada na caracterização térmica e determinação da pureza de fármacos, estudos de compatibilidade entre os constituintes da formulação e identificação de polimorfismo com determinação das entalpias de cada forma cristalina. Os trabalhos publicados demonstram que os dados obtidos por análise térmica estão diretamente relacionados com a qualidade final de um produto farmacêutico, seja quanto à eficácia terapêutica do medicamento ou à estabilidade do mesmo ao longo do prazo de validade (Oliveira et al., 2011; Medeiros et al., 2007; Nunes et al., 2009).

### 3.5 Análise por MEV

A análise por MEV da vitexina isolada (figura 7) mostrou um perfil cristalino para a molécula (RAGHU, 2016), assim como observa Costa et al. (2020a), ao notar que a vitexina apresenta cristais em formato de esferas de diferentes tamanhos. Na figura 7-a está apresentada a fotomicrografia da vitexina com aumento de 500 vezes e na figura 7-b está apresentada a imagem da vitexina com aumento de 2.000 vezes.

**Figura 7.** MEV da vitexina.



O uso desta técnica vem se tornando cada vez mais frequente na aplicação farmacêutica por fornecer informações detalhadas, com aumentos de até 300.000 vezes, do arranjo estrutural do analito. O conhecimento detalhado da microestrutura dos materiais permite o entendimento e, em muitos casos, até a previsão das propriedades e do comportamento dos mesmos (Ribeiro et al., 2008).

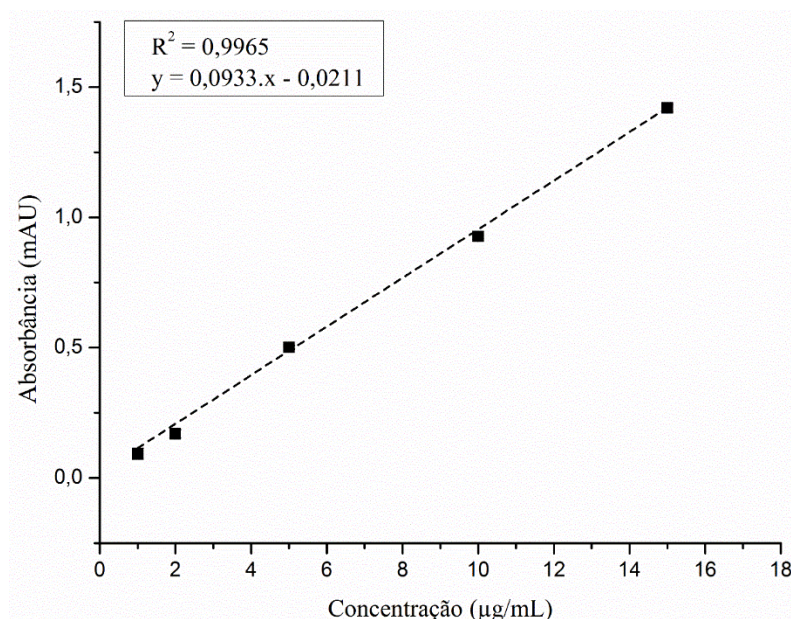
### **3.6 Obtenção de curvas de calibração de vitexina por UV-vis e por CLAE-DAD**

Para que em experimentos posteriores fosse possível realizar a quantificação de vitexina em diferentes soluções, procedeu-se com a obtenção de curvas de calibração de vitexina por UV-vis e por CLAE-DAD.

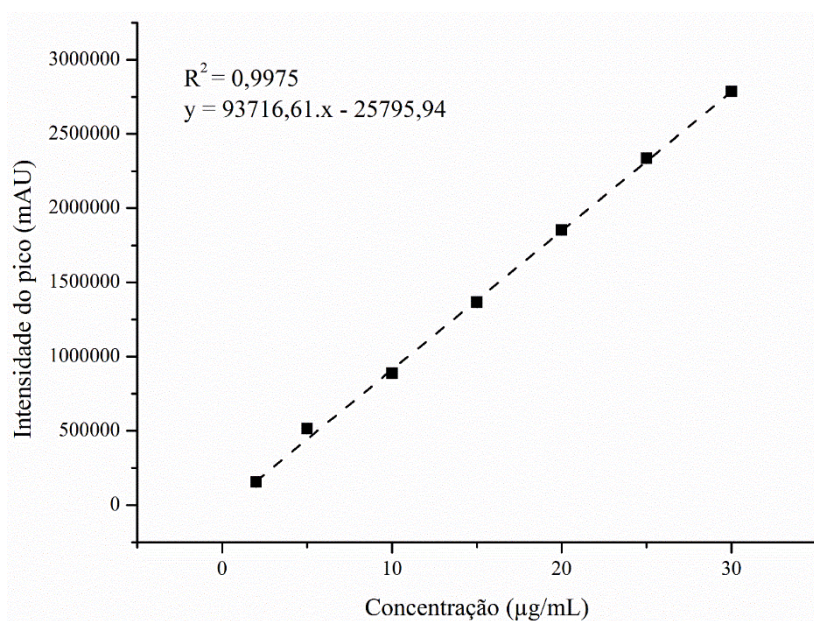
Na figura 8 é possível observar um gráfico relacionando a concentração das soluções de vitexina (1, 2, 5, 10 e 15  $\mu\text{g/mL}$ ), no eixo x, com a resposta espectrofotométrica, no eixo y, obtido por UV-vis. O resultado da regressão obtida para o coeficiente de determinação ( $R^2$ ) foi de 0,9965, comprovando que mais de 99% (99,6%) do método apresentou linearidade satisfatória entre o aumento da concentração do analito e a resposta espectrofotométrica, no intervalo de concentração escolhido. Algo muito semelhante é possível observar na figura 9, onde está representado o gráfico para a curva de calibração da vitexina obtida por CLAE-DAD, nas concentrações de 2, 5, 10, 15, 20, 25 e 30  $\mu\text{g/mL}$ , com  $R^2 = 0,9975$ .

As equações da reta obtidas tanto por UV-vis ( $y = 0,0933x - 0,0211$ ) quanto por CLAE-DAD ( $y = 93716,61x - 25795,94$ ) poderão ser utilizadas para realizar quantificações de vitexina em testes posteriores.

**Figura 8.** Curva de calibração da vitexina por UV-vis (336 nm).



**Figura 9.** Curva de calibração da vitexina por CLAE-DAD.



### 3.7 Determinação da solubilidade quantitativa da vitexina

Vitexina possui baixa solubilidade em água (7,62 µg/mL), como já descrito na literatura (Costa et al., 2020a). Entretanto, sua solubilidade em solventes orgânicos e tampões ainda não havia sido descrita. A tabela 2 mostra a solubilidade de vitexina em diferentes meios.

**Tabela 2.** Solubilidade da vitexina.

<b>Solvente</b>	Acetato de etila	Acetonitrila	Clorofórmio	Etanol	Metanol	Tampão pH 1,2	Tampão pH 4,5	Tampão pH 7,2
<b>Solubilidade (µg/mL)</b>	2,467	0,5767	0,0	255,7	656,8	12,05	12,92	43,76
<b>Desvio padrão</b>	0,011	0,005	0,0	0,235	1,953	0,017	0,030	0,045

A partir da análise da tabela 2 é possível notar que a solubilidade da vitexina é mais baixa nos solventes mais apolares, como clorofórmio e acetonitrila, onde vitexina se mostrou praticamente insolúvel, e acetato de etila. Nos tampões com pH mais baixos (1,2 e 4,5), vitexina também se mostrou com solubilidade baixa (entre 12 e 13 µg/mL). Entretanto, sua solubilidade foi quase 4 vezes maior em tampão com pH próximo da neutralidade (7,2), exibindo solubilidade de  $43,76 \pm 0,045$  µg/mL. Vitexina apresentou solubilidade mais elevada somente nos solventes orgânicos mais polares utilizados, como o etanol ( $255,7 \pm 0,235$  µg/mL) e metanol ( $656,8 \pm 1,953$  µg/mL).

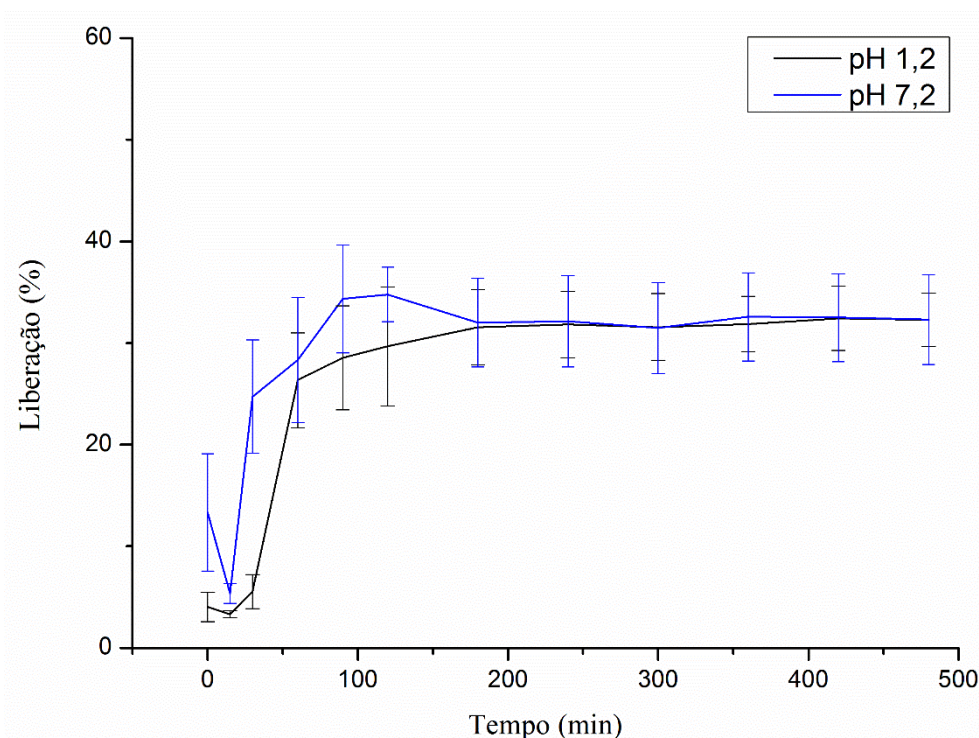
Ainda a partir da análise da tabela 2 é possível inferir que, provavelmente, vitexina enfrentaria problemas de solubilidade aquosa caso fosse necessária a sua utilização *in vivo*, configurando uma dificuldade de pré-formulação a ser enfrentada.

A solubilidade de fármacos tem sido amplamente discutida por pesquisadores nos últimos anos, tanto na indústria quanto na academia, devido, principalmente, ao fato de grande parte das novas moléculas candidatas a fármacos possuírem baixa solubilidade aquosa, bem como muitas substâncias já em uso na terapêutica também possuírem dificuldade de solubilidade. Este impasse pode gerar sérios problemas quando o fármaco for administrado, podendo este não chegar a níveis plasmáticos satisfatórios e terapeuticamente relevantes (Vargas et al., 2012; Gomes et al. 2015).

### 3.8 Perfil de liberação da vitexina

A partir da análise do gráfico de liberação da vitexina, apresentado na figura 10, é possível perceber que sua liberação corrobora com os dados de solubilidade previamente discutidos. Após 8 h (480 min) de experimento, a liberação da vitexina foi de  $32,29 \pm 2,63\%$  em meio tampão com pH 1,2, e  $32,31 \pm 4,42\%$  em meio tampão com pH 7,2, confirmando a sua baixa solubilidade aquosa.

**Figura 10.** Liberação da vitexina em pH 1,2 e 7,2



Ainda a partir da análise da figura 10, pode-se perceber que a sua liberação é mais rápida no pH 7,2 nos minutos iniciais (até 30 min). No entanto, a partir do tempo de 60 min, as liberações nos dois pH testados coincidem e permanecem em um platô até o fim do experimento.

Nos primeiros 90 min de experimento em tampão com pH 1,2, é possível perceber a liberação de aproximadamente 28%. Entretanto, nas próximas 6h30min de experimento, é percebido um aumento de somente 4% na liberação. Ao analisar os primeiros 90 min de experimento em tampão com pH 7,2, observa-se a liberação de aproximadamente 33%, e durante todo o tempo de experimento não há mais aumento de liberação a partir deste ponto. Sendo assim, é possível perceber que a liberação da vitexina é mais rápida em pH 7,2 do que em pH 1,2, nos primeiros 30 min de experimento. De fato, os flavonoides se ionizam e são mais solúveis em ambiente básico (ou neutro) do que em meio ácido devido a suas características ácidas (Tuncbilek et al., 2004).

Dados semelhantes podem ser observados no trabalho de Tommasini e colaboradores (2004), que verificaram a dissolução dos flavonoides hesperetina e naringenina em diferentes pH. Em meio com pH 1,5, hesperetina apresentou-se 24,6% dissolvida em 30 min, 34% dissolvida em pH 3,0, e 72,3% dissolvida em pH 8,0. A naringenina apresentou-se com



comportamento bastante semelhante, com dissoluções de 14,0%, 22,5% e 55,6% nos meios com pH 1,5, 3,0 e 8,0, respectivamente, com 30 min de experimento. Os dados corroboram com o fato de que em pH mais elevados os flavonoides apresentam-se mais solúveis, principalmente devido a sua ionização.

Quando os dados da liberação aqui apresentados são comparados com a dissolução do flavonoide apigenina (aglicona da vitexina), observa-se que apigenina é um pouco mais solúvel que vitexina. Os dados apresentados por Alshehri et al. (2019) mostram que apigenina apresenta-se 46% dissolvida em 30 min de experimento, mas inda assim um perfil de liberação lento é considerado pelos autores.

#### **4 CONCLUSÕES**

A partir das metodologias utilizadas para a caracterização da vitexina, foi possível obter resultados ainda não publicados para este fitoquímico. A solubilidade aquosa da vitexina já era conhecida por ser baixa, no entanto, aqui foi apresentado a solubilidade quantitativa dessa substância em diferentes solventes e tampões, bem como o perfil de liberação em dois diferentes pH, confirmando sua baixa solubilidade em água.

Os dados apresentados relacionados a análise por termogravimetria e por calorimetria exploratória diferencial forneceram dados inéditos sobre a estabilidade térmica da vitexina. Já os dados obtidos pelas análises de RMN e MEV confirmam tanto a estrutura molecular como a morfologia do isolado. Como perspectivas futuras para este trabalho, espera-se conseguir realizar a análise por Difractometria de Raios-X (DRX) para verificar a cristalinidade do composto.

## REFERÊNCIAS

Albuquerque UP, Medeiros PM, Almeida ALS, Monteiro JM, Lins Neto EMF, Melo JG, Santos, JP (2007). Medicinal plants of the caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: A quantitative approach. *Journal of Ethnopharmacology*, 114(3):325-354. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.08.017>

Alves IBV (2013). Metal-Organic Frameworks (MOFs): alternativa inteligente para carreamento de fármacos anti-inflamatório e antineoplásico. 83 f. Tese de Doutorado em Ciências de Materiais, Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE, 2013.

Alshehri SM, Shakeel F, Ibrahim MA, Elzayat EM, Altamimi M, Mohsin K, Almeanazel OT, Alkholief M, Alshetaili A, Alsulays B, Alanazi FK, Alsarra IA (2019). Dissolution and bioavailability improvement of bioactive apigenin using solid dispersions prepared by different techniques. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27(2):264-273. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.11.008>

Basile A, Giordano S, Lopez-Saez JA, Cobianchi RC (1999). Antibacterial activity of pure flavonoids isolated from mosses. *Phytochemistry*, 52(8):1479-1482. [http://dx.doi.org/10.1016/s0031-9422\(99\)00286-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0031-9422(99)00286-1)

Borghi SM, Carvalho TT, Staurengo-Ferrari L, Hohmann MS, Pinge-Filho P, Casagrande R, Verri Jr. WA (2013). Vitexin inhibits inflammatory pain in mice by targeting TRPV1, oxidative stress, and cytokines. *Journal of Natural Products*. 76(6):1141-1149. <http://dx.doi.org/10.1021/np400222v>

Chemicalbook, CAS DataBase (2020). [https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_EN\\_CB3119208.htm](https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB3119208.htm) Acesso em fevereiro de 2021.

Choi HJ, Eun JS, Kim BG, Kim SY, Jeon H, Soh Y (2006). Vitexin, an HIF-1 $\alpha$  inhibitor, has anti-metastatic potential in PC12 cells. *Molecules and Cells*, 22(3):291-299.

Choo CY, Sulong NY, Man F, Wong TW (2012). Vitexin and isovitexin from the leaves of *Ficus deltoidea* with in-vivo alpha-glucosidase inhibition. *Journal of Ethnopharmacology*, 142(3):776–781. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2012.05.062>

Costa EC (2014). Estudo fitoquímico e biológico in vitro de *Jatropha mutabilis* (Pohl) Baill (Euphorbiaceae). Dissertação de mestrado, 205f, Programa de Pós-graduação em Recursos Naturais do Semiárido, Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina-PE.



Costa SPM, Silva KER, Medeiros GCR, Rolim LA, Oliveira JF, Lima MCA, Galdino SL, Pitta IR, Rolim Neto PJ (2013). Thermal behavior and compatibility analysis of the new chemical entity LPSF/FZ4. *Thermochimica Acta*, 562:29-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tca.2013.03.003>

Costa EC, Menezes PMN, Almeida RL, Silva FS, Ribeiro LAA, Silva JA, Oliveira AP, Araújo ECC, Rolim LA, Nunes XP (2020a). Inclusion of vitexin in  $\beta$ -cyclodextrin: preparation, characterization and expectorant/antitussive activities. *Heliyon*, 6:e05461. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05461>

Costa EC, Menezes PMN, Silva FS, Ribeiro LAA, Rolim LA, Araújo ECC, Nunes XP (2020b). *Jatropha mutabilis*, a new source of vitexin: HPLC quantification and pharmacological evaluation. *Natural Product Research*. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1837807>

Das MC, Sandhu P, Gupta P, Rudrapaul P, De UC, Tribedi P, Akhter Y, Bhattacharjee S (2016). Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation by Vitexin: A combinatorial study with azithromycin and gentamicin. *Scientific Reports*, 6:23347. <http://dx.doi.org/10.1038/srep23347>

Dong LY, Chen ZW, Guo Y, Cheng XP, Shao X (2008). Mechanisms of vitexin preconditioning effects on cultured neonatal rat cardiomyocytes with anoxia and reoxygenation. *The American Journal of Chinese Medicine*, 36(2):385-397. <http://dx.doi.org/10.1142/S0192415X08005849>

Ferraz LRM (2017). Desenvolvimento e avaliação da liberação *in vitro* de *drug delivery system* pH-dependente à base de benzimidazol e zif-8 visando a obtenção de uma terapia alternativa para a Doença de Chagas. Tese de doutorado, 179f, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE.

Ferreira RO, Carvalho Junior AR, Riger CJ, Castro RN, Silva TMS, Carvalho MG (2016). Constituintes químicos e atividade antioxidante *in vivo* de flavonoides isolados de *Clusia lanceolata* (Clusiaceae). *Química Nova*. 39(9):1093-1097. <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20160131>

Guimarães ML, Silva Jr. FAG, Costa MM, Oliveira HP (2019). Green synthesis of silver nanoparticles using *Ziziphus joazeiro* leaf extract for production of antibacterial agentes. *Applied Nanoscience*, 10:1073-1081. <https://doi.org/10.1007/s13204-019-01181-4>

Gomes TA, Costa SPM, Medeiros GCR, Silva CR, Lyra MAM, Silva KER, Albuquerque MM, Silva RMP, Rolim Neto PJ (2015). Estratégias utilizadas para o incremento

da solubilidade do fármaco antiretroviral classe II: Efavirenz. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 36(2):239-249.

He M, Min J-W, Kong W-L, He X-H, Li J-X, Peng B-W (2016). A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin. *Fitoterapia* 115:74-85.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2016.09.011>

Hirota BCK, Trevisan RR, Dias JFG, Miguel MD, Miguel OG (2010). Fitoquímica e atividades biológicas do gênero *Jatropha*: Mimi-revisão. *Visão Acadêmica*, Curitiba, 11(2):103-112.

Huang ST, Chen CT, Chieng KT, Huang SH, Chiang BH, Wang LF, Kuo HS, Lin CM (2005). Inhibitory effects of a rice hull constituent on tumor necrosis factor alpha, prostaglandin E2, and cyclooxygenase-2 production in lipopolysaccharide-activated mouse macrophages. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1042:387-395.

<http://dx.doi.org/10.1196/annals.1338.059>

Kim JH, Lee BC, Kim JH, Sim GS, Lee DH, Lee KE, Yun YP, Pyo HB (2005). The isolation and antioxidative effects of vitexin from *Acer palmatum*. *Archives of Pharmacal Research*, 28(2):195-202. <http://dx.doi.org/10.1007/BF02977715>

Kumar A, Sharma S (2008). An evaluation of multipurpose oil seed crop for industrial uses (*Jatropha curcas* L.): A review. *Industrial crops and products*, 28(1)1-10. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2008.01.001>

Lee CY, Chien YS, Chiu TH, Huang WW, Lu CC, Chiang JH, Yang JS (2012). Apoptosis triggered by vitexin in U937 human leukemia cells via a mitochondrial signaling pathway. *Oncology Reports*, 28(5):1883-1888. <http://dx.doi.org/10.3892/or.2012.2000>

Lu CC, Xu YQ, Wu JC, Hang PZ, Wang Y, Wang C, Wu JW, Qi JC, Zhang Y, Du ZM (2013). Vitexin protects against cardiac hypertrophy via inhibiting calcineurin and CaMKII signaling pathways. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 386(8):747-755. <http://dx.doi.org/10.1007/s00210-013-0873-0>

Mali VR, Mohan V, Bodhankar SL (2012). Antihypertensive and cardioprotective effects of the *Lagenaria siceraria* fruit in NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) induced hypertensive rats. *Pharmaceutical Biology*, 50(11):1428-1435. <http://dx.doi.org/10.3109/13880209.2012.684064>

Martino E, Collina S, Rossi D, Bazzoni D, Gaggeri R, Bracco F, Azzolina O (2008). Influence of the Extraction Mode on the Yield of Hyperoside, Vitexin and Vitexin-2''-O-Rhamnoside from *Crataegus monogyna* Jacq. (Hawthorn). *Phytochemical Analysis*, 19:534-540. <https://doi.org/10.1002/pca.1081>

Medeiros AFD, Santos AFO, Souza FS, Júnior IDB, Valdilânio J, Procópio JVV, Santana DP, Macêdo RO (2007). Thermal studies of pre-formulates of metronidazole obtained by spray drying technique. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 89(3):775-781. <https://doi.org/10.1007/s10973-007-7874-5>

Nunes RS, Semaan FS, Riga AT, Cavalheiro ETG (2009). Thermal behavior of verapamil hydrochloride and its association with excipients. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 97:349-353. <https://doi.org/10.1007/s10973-009-0072-x>

Oliveira MA, Yoshida MA, Gomes ECL (2011). Análise térmica aplicada a fármacos e formulações farmacêuticas na indústria farmacêutica. *Química Nova*, 34(7):1224-1230. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011000700022>

Peng XF, Zheng ZP, Cheng KW, Shan F, Ren GX, Chen F, Wang MF (2008). Inhibitory effect of mung bean extract and its constituents vitexin and isovitexin on the formation of advanced glycation endproducts. *Food Chemistry*, 106(2):475-481. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.06.016>

Ribeiro A, Figueiras A, Santos D, Veiga F (2008). Preparation and Solid-State Characterization of Inclusion Complexes Formed Between Miconazole and Methyl- $\beta$ -Cyclodextrin. *AAPS PharmSciTech*, 9(4):1102-1109. <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9143-8>

Sampaio PA, Serafim SC, Menezes PMN, Pereira ECV, Sá PGS, Alencar Filho JMT, Oliveira Júnior RG, Rolim Neto JP, Silva JA, Rolim LA (2021). Development and characterization of the zeolite imidazolate framework for a modified release of the drug scopoletin. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 61:102131. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102131>

Santos MJ, Machado IC, Lopes AV (2005). Biologia reprodutiva de duas espécies de *Jatropha L.* (Euphorbiaceae) em Caatinga, Nordeste do Brasil. *Brazilian Journal of Botany*, 28(2):361-373. <https://doi.org/10.1590/S0100-84042005000200015>

Schaffazick SR, Guterres SS, Freitas LL, Pohlmann AR (2003). Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. *Química Nova*, 26(5):726-737. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-40422003000500017>

Tommasini S, Raneri D, Ficarra R, Calabrò ML, Stancanelli R, Ficarra P (2004). Improvement in solubility and dissolution rate of flavonoids by complexation with  $\beta$ -cyclodextrin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 35:379-387. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(03\)00647-2](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(03)00647-2)

Tuncbilek M, Eke CB, Ayhan-Kilcigil G, Çoban T, Iscan M (2004). Evaluation of the Antioxidant Effects of Some Flavonylthiazolidinediones by Determining Their Effects on Lipid Peroxidation, Superoxide Anion Formation, and 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl Stable Free Radical. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 27(6):912-915. <https://doi.org/10.1248/bpb.27.912>

Vargas MRW, Raffin FN, Moura TFAL (2012). Strategies used for to improve aqueous solubility of simvastatin: a systematic review. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 33(4):497-507.

Yu X-X, Huang J-Y, Xuc D, Xie Z-Y, Xie Z-S, Xu X-J (2014). Isolation and purification of orientin and vitexin from *Trollius chinensis* Bunge by high-speed counter-current chromatography. *Natural Product Research*. 28(9):674-676. <http://dx.doi.org/10.1080/14786419.2014.891111>

Zhang J, Yuan K, Zhou WL, Zhou J, Yang P (2011). Studies on the active components and antioxidant activities of the extracts of *Mimosa pudica* Linn. from southern China. *Pharmacognosy Magazine*, 7(25):35-39. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-1296.75899>

Zhang Y, Wang D, Yang L, Zhou D, Zhang J (2014). Purification and characterization of flavonoids from the leaves of *Zanthoxylum bungeanum* and correlation between their structure and antioxidant activity. *PLoS One*, 9(8):e105725. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0105725>

*CAPÍTULO 4*

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE SISTEMA DE LIBERAÇÃO  
MODIFICADA A PARTIR DE VITEXINA E ZIF-8 COM ATIVIDADE  
ANTIDISMENORREICA**

Artigo a ser submetido na revista “*Journal of Drug Delivery Science and Technology*”.

## RESUMO

A dismenorreia primária é uma condição que acomete grande número de mulheres adultas e tem como característica contrações uterinas acima do considerado normal, que pode, inclusive, incapacitar a mulher para atividades corriqueiras. O objetivo deste trabalho foi sintetizar e caracterizar um novo sistema de liberação modificada a partir da utilização da vitexina e da ZIF-8, bem como avaliar sua ação em um modelo murino de dismenorreia primária. Para a síntese, um planejamento fatorial  $2^2$  foi empregado utilizando como variáveis independentes a proporção molar entre vitexina e os demais reagentes, e o tempo de reação; a caracterização foi realizada utilizando técnicas como infravermelho (FT-IR) termogravimetria (TG), calorimetria exploratória diferencial (DSC), microscopia eletrônica de varredura (MEV) e o teste de liberação; a ação farmacológica foi verificada em modelo antidismenorreico. Ficou evidenciado que as condições que fornecem os melhores resultados para rendimento e taxa de incorporação de vitexina no sistema são conseguidos com os níveis alto do desenho experimental. O FT-IR revelou sinais característicos para vitexina e para ZIF-8, além de um novo e discreto sinal em  $1743\text{ cm}^{-1}$  que pode ser considerada uma evidência da formação do sistema. Os dados de TG e DSC evidenciaram o comportamento térmico característico para ambas as substâncias-teste, e um novo comportamento térmico foi revelado para o sistema vitexina@ZIF-8 (VIT@ZIF-8), o que sugere proteção térmica ao fitoquímico, sendo mais uma evidência da sua formação. O teste de liberação revelou que VIT@ZIF-8 libera 100% da vitexina incorporada na rede em 1 min, diferentemente da vitexina isolada, que a liberação é de  $34,98 \pm 3,50\%$  em 8 h. A análise por MEV identificou o padrão estrutural para vitexina (cristais circulares de diferentes tamanhos) e para a ZIF-8 (aspecto rômbo e dodecaédrico) já relatado na literatura. A respeito da ação farmacológica, vitexina e VIT@ZIF-8 foram capazes de reduzir as contorções abdominais por via oral nas concentrações de 3 e 30 mg/kg, no entanto, por via intraperitoneal esse efeito só foi observado na concentração de 30 mg/kg. Mais estudos precisam ser realizados para que o mecanismo de ação da vitexina sobre as contorções abdominais em modelos de dismenorreia primária seja elucidado.

**Palavras-chave:** caracterização físico-química; MOFs; dismenorreia primária; liberação *in vitro*.

## ABSTRACT

Primary dysmenorrhea is a condition that affects a large number of adult women and is characterized by uterine contractions above what is considered normal, which can even incapacitate women for everyday activities. The objective of this work was to synthesize and

characterize a new modified release system using vitexin and ZIF-8, as well as to evaluate its action in a murine model of primary dysmenorrhea. For synthesis, a 2<sup>2</sup> factorial design was used selecting as independent variables the molar ratio between vitexin and the other reagents, and the reaction time; the characterization was carried out using techniques such as infrared (FT-IR) thermogravimetry (TG), differential scanning calorimetry (DSC), scanning electron microscopy (SEM) and the release test; the pharmacological action was verified in an antidysmenorrheic model. It was evidenced that the conditions that provide best results for yield and rate of vitexin incorporation in the system are achieved with the high levels of the experimental design. FT-IR revealed characteristic signals for vitexin and for ZIF-8, in addition to a new, discrete signal at 1743 cm<sup>-1</sup> that can be considered evidence of system formation. The TG and DSC data showed the characteristic thermal behavior for both test substances, and a new thermal behavior was revealed for vitexin@ZIF-8 (VIT@ZIF-8) system, which suggests thermal protection to the phytochemical, being one more evidence of its creation. The release test revealed that VIT@ZIF-8 releases 100% of vitexin incorporated into the net in 1 min, unlike vitexin alone, which release is 34.98 ± 3.50% in 8 h. The SEM analysis identified the structural pattern for vitexin (circular crystals of different sizes) and for ZIF-8 (rhombic and dodecahedral aspect) already reported in literature. Regarding the pharmacological action, vitexin and VIT@ZIF-8 were able to reduce abdominal contortions orally at concentrations of 3 and 30 mg/kg, however, intraperitoneally this effect was only observed at a concentration of 30 mg/kg. More studies need to be carried out so that the mechanism of action of vitexin on abdominal contortions in models of primary dysmenorrhea can be elucidated.

**Keywords:** physicochemical characterization; MOFs; primary dysmenorrhea; in vitro release.

## 1 INTRODUÇÃO

A dismenorreia primária é uma contração uterina dolorosa causada por laceração endometrial. A dor causada pela dismenorreia começa alguns dias antes da menstruação e persiste por 48 a 72 horas, com dores semelhantes a câibras que podem se estender até os músculos das pernas, representando uma das queixas mais comuns de adolescentes e mulheres maduras. Geralmente vem com uma ampla gama de sintomas físicos, como dores de cabeça, tontura, fadiga, diarreia, cólicas e suor, algumas vezes incapacitante [1–3]. Podendo ser classificada em dismenorreia primária ou secundária, a primária é a dor menstrual associada aos ciclos ovulares na ausência de achados patológicos e que afeta 20–90% das mulheres em idade reprodutiva [4,5]. Sua etiologia não é bem compreendida, mas a maioria dos sintomas

pode ser explicado pela produção de prostaglandinas (PGs) uterinas a partir da enzima ciclo-oxigenase-2 (COX-2), particularmente PGF $2\alpha$ , que são liberadas pelas células endometriais em desintegração e atuam estimulando as contrações musculares uterinas [6,7].

Têm sido reportado diversos tipos de tratamento para melhoria dos sintomas da dismenorreia, podendo incluir fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) não específicos, plantas medicinais, acupuntura, terapia com o calor, aromaterapia, prática de yoga, dieta, entre outros [8–12]. Os AINEs são considerados o tratamento primário para a dismenorreia primária, tendo como principais representantes o ácido mefenâmico, diclofenaco, ibuprofeno e naproxeno, mas comumente causam efeitos colaterais que incluem indigestão, diarreia, úlcera péptica, tontura e dores de cabeça [6,13]. O aparecimento desses efeitos indesejados fez com que muitas mulheres procurassem terapias alternativas e complementares que sejam eficazes no alívio dos sintomas dolorosos provocados pelas cólicas [14–16].

Partindo desta perspectiva, os produtos naturais têm se destacado devido ao fato do acesso pelas comunidades ser mais fácil do que os medicamentos sintéticos, e geralmente com menor custo de aquisição. A literatura científica já aborda os mecanismos pelos quais algumas plantas agem reduzindo os sintomas da dismenorreia primária, tais como a erva-doce (*Foeniculum vulgare* Mill), a camomila (*Matricaria chamomilla* L.) e o gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe), as quais são efetivas por seus efeitos antiespasmódicos, analgésicos e anti-inflamatórios, devido a presença de uma gama de constituintes fitoquímicos como monoterpenos, sesquiterpenos, ácidos fenólicos e flavonoides [8,15,17,18].

Neste contexto, vitexina (apigenina-8-C- $\beta$ -D-glucopiranosídeo), uma glicosil flavona encontrada em diversas plantas medicinais, tem se destacado devido às suas ações farmacológicas já descritas, principalmente relacionadas a inflamação, dor e doenças relacionadas ao estresse oxidativo [19,20]. Vitexina (10 mg/kg, ip) foi capaz de inibir a dor associada à inflamação e também inibiu 91% da resposta de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético e comportamento semelhante a dor. Como o possível mecanismo, a vitexina poderia prevenir a redução dos níveis de glutathione, o potencial de capacidade redutora de ferro e a capacidade de eliminação de radicais livres, bem como inibir a produção de citocinas hiperalgésicas (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, e IL-33) e aumentar os níveis da citocina anti-hiperalgésica IL-10 [21].

Entretanto, vitexina possui baixa solubilidade aquosa (7,62  $\mu$ g/mL), o que pode vir a ser um sério problema relacionado a dissolução e absorção gastrointestinal dessa substância [22]. Estratégias podem ser utilizadas para melhorar a liberação, dissolução e absorção de drogas de baixa solubilidade, como a redução do tamanho das partículas e criação de sais, e mais recente



a criação de sistemas de liberação imediata e complexos de inclusão [23,24]. Sendo assim, as redes organometálicas de coordenação (MOFs), que são polímeros porosos compostos por parte orgânica e parte metálica, podem ser alternativas para melhorar perfis terapêuticos de fármacos com problemas de solubilidade [25,26].

Dentre as MOFs, a ZIF-8 tem sido extensivamente estudada para carreamento de fármacos e fitoquímicos devido a algumas das suas propriedades físicas, tais como dimensões dos poros (tamanho manométrico), alta área superficial (1,947 m<sup>2</sup>/g), alta estabilidade térmica (até 550° C), comportamento de dissolução responsivo ao pH e relativa biocompatibilidade [27–29]. Formada pelo zinco tetraédrico juntamente com o 2-metilimidazol, esta MOF tem sido estudada para entrega de inúmeras substâncias, principalmente para o tratamento do câncer [30,31].

Apesar dos diversos trabalhos publicados na literatura sobre a utilização de ZIF-8 para o carreamento de moléculas, ainda não há relatos do seu emprego para criação de um sistema *drug delivery* com vitexina. Além disso, também não existem publicações que abordem a ação anti-inflamatória deste flavonoide em modelos animais de dismenorreia primária. Dessa forma, o presente trabalho traz pela primeira vez a síntese, caracterização e avaliação farmacológica de um sistema *drug delivery* a base de vitexina e ZIF-8.

## 2. EXPERIMENTAL

### 2.1 Planejamento e síntese do sistema vitexina@ZIF-8 (VIT@ZIF-8)

Para a síntese do sistema de liberação a partir da vitexina e da ZIF-8, foi utilizada como metodologia de partida a síntese anteriormente reportada (capítulo 2) para esta MOF onde se obteve o maior rendimento, mantendo-se a proporção 1:2 entre o Zinco (Zn) e o 2-metilimidazol (2-MeIM). Para tanto, um planejamento fatorial completo utilizando dois fatores em dois níveis (2<sup>2</sup>) foi utilizado. O primeiro fator considerado foi a proporção molar de vitexina em relação aos reagentes de obtenção da ZIF-8 (Zn e 2-MeIM) e o segundo foi o tempo de reação, como pode ser observado na tabela 1. Sendo assim, 4 condições de síntese foram estabelecidas, de acordo coma tabela 2. O Zn e 2-MeIM foram dissolvidos em água destilada e vitexina foi dissolvida com água destilada e 10% de DMSO. Todas as reações foram conduzidas em repouso e a temperatura ambiente.

**Tabela 1.** Variáveis e níveis do desenho experimental para o estudo.

Variáveis independentes	Níveis	
	-1	+1
Proporção molar entre vitexina e os reagentes (Vitexina:Zn:2-MeIm)	0,5:10:20	1:10:20
Tempo de reação	12 h	24 h

**Legenda:** -1 (nível baixo), +1 (nível alto).

**Tabela 2.** Matriz de planejamento fatorial 2<sup>2</sup>.

Condição de reação	Proporção molar entre vitexina e os reagentes	Tempo de reação
1	-1 (vit 4 µM)	-1 (12 h)
2	-1 (vit 4 µM)	+1 (24 h)
3	+1 (vit 8 µM)	-1 (12 h)
4	+1 (vit 8 µM)	+1 (24 h)

**Legenda:** -1 (nível baixo), +1 (nível alto).

As soluções foram preparadas nas seguintes concentrações: ZnSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O contendo 80 µM de Zn, 2-MeIM a 160 µM, e vitexina a 4 µM (nível baixo) ou 8 µM (nível alto). Dessa forma, 10 mL da solução de 2-MeIM foi posta em um béquer de 100 mL e acrescida de 10 mL da solução de vitexina com leve agitação manual. Em seguida, 10 mL da solução de ZnSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O foi adicionada, onde se observou imediatamente a formação de um precipitado amarelo. As reações aconteceram nos tempos pré-determinados pelo desenho experimental e logo após foram filtradas em filtro quantitativo e o material era posto para secar em estufa a 50° C por 6 h. Posteriormente, uma amostra de ZIF-8 foi sintetizada usando o mesmo tempo de reação de 24 h, para comparação dos testes de caracterização.

Nesta etapa, duas variáveis dependentes foram consideradas e analisadas: o rendimento do processo de síntese e a taxa de carregamento (encapsulação) de vitexina no sistema. O rendimento foi calculado a partir da equação  $x = 100 \cdot y / RMT$ , onde x é a porcentagem do rendimento observado, y é a massa de sistema VIT@ZIF-8 obtida e RMT é o rendimento máximo teórico. A taxa de carregamento foi obtida por quantificação direta da vitexina após abertura do sistema por acidificação. O software Statistica 7.0 foi utilizado para a construção dos gráficos de superfície resposta. O teste “t” de *Student* não pareado foi utilizado para verificação das diferenças significativas entre os rendimentos e taxas de incorporação obtidas.

## 2.2 Quantificação de vitexina por CLAE-DAD

Para determinação da taxa de carregamento, 5 mg de VIT@ZIF-8 era disperso em 10 mL de água destilada e acidificado com gotas de ácido trifluoroacético até pH 1-2. Este pH desestabiliza a rede da ZIF-8, abrindo-a e liberando a vitexina. As soluções eram filtradas através de membrana com tamanho de poros de 0,45  $\mu\text{m}$  (Chromfilter®) e analisadas em Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência acoplada a um Detector de Arranjo de Diodos (CLAE-DAD, modelo LC-10ADVP, Shimadzu®), com compartimento de coluna termostaticado (modelo CTO, 10ASVP), injetor automático (modelo SIL, 20ADVP), controlador (modelo SCL, 20ADVP) e degaseificador (modelo DGU, 20A). A coleta de dados e análises foram realizadas utilizando o software Shimadzu® LCSolution™. Foi utilizada uma coluna RP-18 (150 x 4,6 mm), tamanho de partículas 2,7  $\mu\text{m}$  (Poroshel, Agilent®). A fase móvel era composta por acetonitrila como solvente A e ácido fórmico a 0,1% em água ultrapura como solvente B. As separações foram efetuadas por um gradiente como segue: 0-40 min, 90-72% de solvente B; 40-50 min, 72-90% de solvente B; 50-60 min isocrático. O fluxo da fase móvel foi de 0,4 mL/min, com volume de injeção de 10  $\mu\text{L}$ . Todos os ensaios cromatográficos foram realizados a 37° C, com detecção UV em 336 nm, em triplicata. As áreas dos picos cromatográficos foram utilizadas como resposta a concentração da solução utilizada [32].

### 2.3 Testes de caracterização

Todos os testes de caracterização foram realizados com vitexina e ZIF-8, mas do sistema VIT@ZIF-8, somente foi realizada a caracterização da amostra obtida na condição considerada como sendo a de maior rendimento e maior taxa de carregamento.

#### 2.3.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

Os espectros de infravermelho das amostras analisadas foram obtidos utilizando pastilhas de brometo de potássio (KBr) como suporte sólido. Para o preparo da pastilha utilizou-se aproximadamente 1 mg da amostra para 100 mg de KBr, os quais foram triturados até obtenção de um pó fino. A mistura foi então submetida a pressão de 78,5 KN, empregando prensa hidráulica (Shimadzu®) por um período de 10 min. Após a obtenção da pastilha de KBr, esta foi analisada em espectrômetro (IRTracer-100, Shimadzu®) na região entre 4500 a 600  $\text{cm}^{-1}$ , com 45 scans e resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$  [33].

### 2.3.2 Análise térmica: calorimetria exploratória diferencial (DSC) e termogravimetria (TG)

Para a obtenção das curvas de DSC foi utilizado o Calorímetro Shimadzu® (DSC-60) interligado ao software Shimadzu® TA-60WS e usou-se 2 mg de cada amostra, postas em cadinho de alumínio. O aparelho foi calibrado com razão de aquecimento de 10° C/min, com variação de temperatura de 0-300° C e vazão de nitrogênio de 50 mL/min. Índio (156,4° C) e Zinco (419,5° C) foram utilizados para calibrar a escala de temperatura e a resposta de entalpia do equipamento. As curvas de TG foram obtidas por meio da termobalança Shimadzu® (TGA Q60), onde pesou-se 5 mg das amostras em cadinho de platina. O aparelho foi calibrado com razão de aquecimento de 10° C/min, com variação de temperatura de 0-600° C e vazão de nitrogênio 100 mL/min. Todos os processos de análises foram precedidos de pulverização, tamisação e pesagem quantitativa da amostra [34].

### 2.3.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Nas análises por MEV as amostras foram dispersas em fita carbono fixadas no suporte (*stub*). Em seguida, foram metalizadas com ouro atômico em um metalizador (Quorum modelo Q150R ES) com uma corrente de 15 mA por 5 minutos com um *tooling* fator de 2,30. As amostras foram analisadas em microscópio eletrônico de varredura (modelo Vega3 SEM, Tescan) acoplado à um sistema de análise por espectroscopia de raios-X por energia dispersiva (EDS) [35].

## 2.4 Teste de liberação *in vitro*

Para este teste foi utilizada a metodologia proposta por Sampaio e colaboradores com adaptações [33]. Em um béquer com capacidade de 500 mL foram adicionados 200 mL de tampão fosfato (pH 7,2) e 10 mg de vitexina ou quantidade suficiente de VIT@ZIF-8 que equivalesse a 10 mg de vitexina, mantidos sob agitação magnética de 200 rpm. Alíquotas foram retiradas nos tempos 0, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420 e 480 min para a quantificação de vitexina solúvel, utilizando a metodologia por CLAE-DAD descrita anteriormente. O experimento teve temperatura controlada em 37° C, realizado em triplica e com os resultados expressos como média  $\pm$  desvio padrão da média para a % de vitexina liberada.

## **2.5 Avaliação do efeito de vitexina e do sistema VIT@ZIF-8 sobre contorções abdominais de camundongas em modelo experimental de dismenorreia primária**

Todos os procedimentos foram conduzidos de acordo com os princípios éticos em experimentação animal, após aprovação do projeto pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF) (registro nº 0005/250521).

Camundongas virgens com idade entre 6 e 8 semanas, pesando entre 30 e 40 g foram utilizadas para indução do modelo experimental de dismenorreia primária, conforme descrito por Yang *et al.* [36]. Antes do procedimento de administração das amostras, os animais foram submetidos a um jejum de 12 h. Grupos de 6 camundongas foram mantidos com injeção de benzoato de estradiol (1 mg/kg/dia) por via intraperitoneal (IP) durante 3 dias consecutivos e no 4º dia os animais foram tratados por via oral (VO) ou IP com tampão fosfato (pH 7,2) 10 mL/kg (controle negativo), vitexina ou o VIT@ZIF-8 (3, 10 e 30 mg/kg), e ácido mefenâmico 90 mg/kg (controle positivo). Seguidos 30 minutos após o tratamento, foi injetado em cada camundonga 0,4 U de ocitocina, sendo as contorções abdominais (contração da parede abdominal, rotação pélvica e estiramento das patas posteriores) registradas por 30 minutos subsequentes. Os percentuais de inibição das contorções abdominais após o tratamento com vitexina e VIT@ZIF-8 foram calculados em comparação com o grupo controle negativo. Após os procedimentos experimentais, os animais foram eutanasiados com injeção letal de tiopental (100 mg/kg). Para análise estatística, foi utilizado o teste de Kruskal-wallis, seguido de pós-teste de Dunns, sendo o grupo teste “vitexina” e o grupo teste “VIT@ZIF-8” comparados separadamente ao grupo controle negativo. Para verificar se existe diferença entre o grupo “vitexina” e o grupo “VIT@ZIF-8” foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

## **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **3.1 Síntese do sistema VIT@ZIF-8 e determinação da taxa de carregamento**

Tendo em vista que tanto o rendimento para a obtenção de sistemas *drug delivery* como a taxa de carregamento são parâmetros importantes para análise e produção tecnológica deste tipo de insumo, essas duas características foram então selecionadas como variáveis independentes, sendo analisadas separadamente.

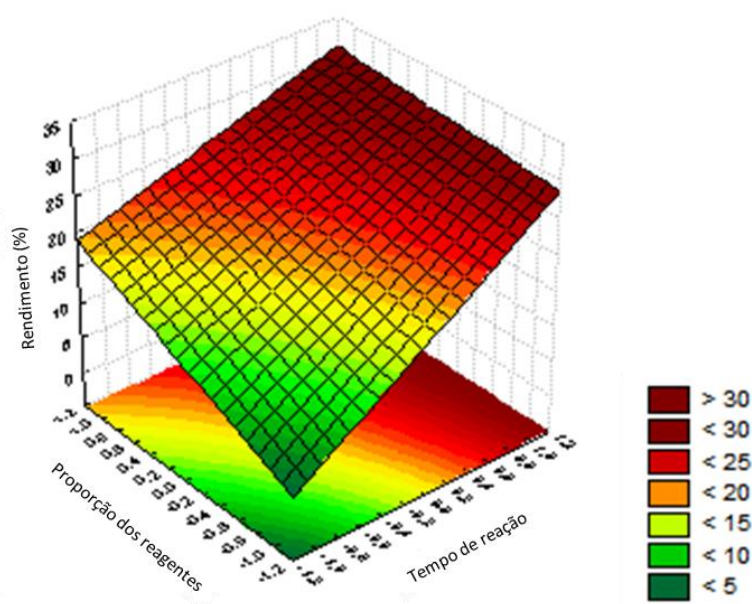
A tabela 3 mostra o rendimento das 4 condições de reações realizadas nesta pesquisa e a partir de sua análise é possível perceber que quanto menor a proporção molar entre a vitexina e os demais reagentes e quanto menor o tempo de reação, menor também será o rendimento do sistema obtido. A medida que se aumenta não só a proporção molar entre vitexina e os demais reagentes, como também o tempo de reação, aumenta-se o rendimento, como é possível observar para a condição número 4 (29,78% de rendimento), a qual ocorreu com proporção entre os reagentes em nível alto (1:10:20) e tempo de reação também em nível alto (24 h).

**Tabela 3.** Rendimento das condições de síntese do sistema VIT@ZIF-8.

Condição de reação	Rendimento (%)
1 (-1, -1)	7,33
2 (-1, +1)	18,73
3 (+1, -1)	26,94
4 (+1, +1)	29,78

A figura 1 apresenta o gráfico de superfície resposta para o rendimento da reação. A partir de sua análise, é possível observar nos pontos mais escuros (em vermelho) as condições onde é possível obter os melhores rendimentos para as reações. Analisando o gráfico, é possível constatar que as melhores condições para obtenção do sistema se dão em nível alto (proporção molar de vitexina:Zn:2-MeIM em 1:10:20 por 24 h).

**Figura 1.** Gráfico de superfície resposta para o rendimento da síntese do sistema VIT@ZIF-8.



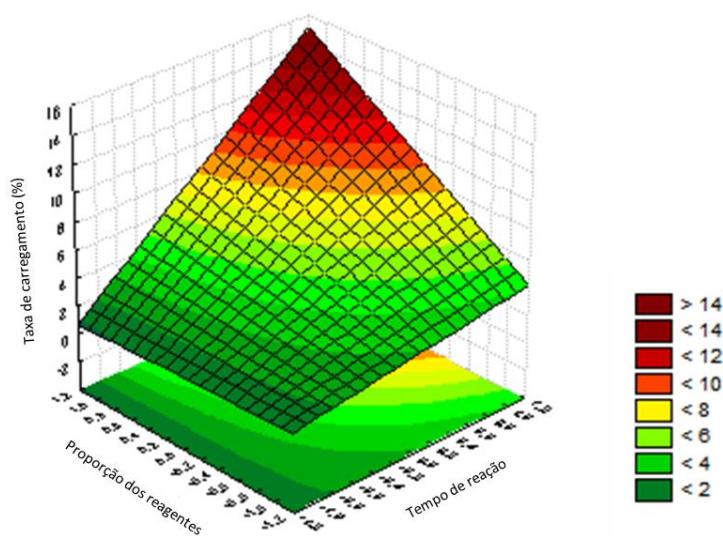
Outra variável dependente muito importante que precisa ser analisada é a taxa de carregamento do sistema, demonstrada na tabela 4. A partir da sua análise, é possível identificar um padrão bastante semelhante do observado na variável dependente anterior. A menor taxa de carregamento ( $1,8 \pm 0,01$  %) foi observada na condição de reação com ambos os níveis baixos (proporção molar de vitexina:Zn:2-MeIM em 0,5:10:20 por 12 h), ao passo que a taxa de carregamento mais elevada ( $13,02 \pm 0,1$  %) foi identificada na condição de reação número 4, com ambos os níveis altos. De certa forma, já era esperado que a taxa de carregamento maior fosse observada na condição onde se adiciona uma quantidade maior de vitexina.

**Tabela 4.** Taxa de carregamento dos sistemas VIT@ZIF-8 obtidos

Condição de reação	Taxa de carregamento (%)
1 (-1, -1)	$1,8 \pm 0,01$
2 (-1, +1)	$1,91 \pm 0,01$
3 (+1, -1)	$4,75 \pm 0,015$
4 (+1, +1)	$13,02 \pm 0,1$

A figura 2 apresenta o gráfico de superfície resposta para a taxa de carregamento de vitexina no sistema. A partir da sua análise, é possível observar nos pontos mais escuros (em vermelho) as condições onde se obteve os melhores percentuais de incorporação deste flavonoide na ZIF-8. Avaliando o gráfico, é possível constatar que as melhores condições para obtenção da maior taxa de carregamento se dão, também, em nível alto para ambas variáveis independentes.

**Figura 2.** Gráfico de superfície resposta para a taxa de carregamento sistema VIT@ZIF-8.



Em recente revisão publicada, Alencar Filho *et al.* [37] afirmam que a taxa de carregamento de moléculas (sintéticas ou naturais) em MOFs pode ser muito variável, o que tem sido uma limitação da utilização desses materiais no carregamento de substâncias. É possível constatar melhor essa afirmação ao analisar recentes trabalhos divulgados com uma temática semelhante, como o trabalho Bim-Júnior *et al.* [38] para a veiculação do flavonoide quercetina em ZIF-8, com percentual de carregamento de 10,4%. Entretanto, melhorando a possibilidade de veiculação de substâncias naturais em redes organometálicas, uma taxa de carregamento quase três vezes maior ( $28,1 \pm 2,6\%$ ) foi observada por Liédana *et al.* [29] ao encapsular a cafeína nesta mesma MOF. Resultados ainda melhores podem ser observados na publicação de Tiwari *et al.* [39], que procuraram encapsular a curcumina na ZIF-8 e obtiveram uma taxa de carregamento 83,33%. Estes dados comprovam que o carregamento de moléculas pode ser bastante variável em MOFs, especialmente analisando dados relacionados a ZIF-8.

### 3.2 Testes de caracterização

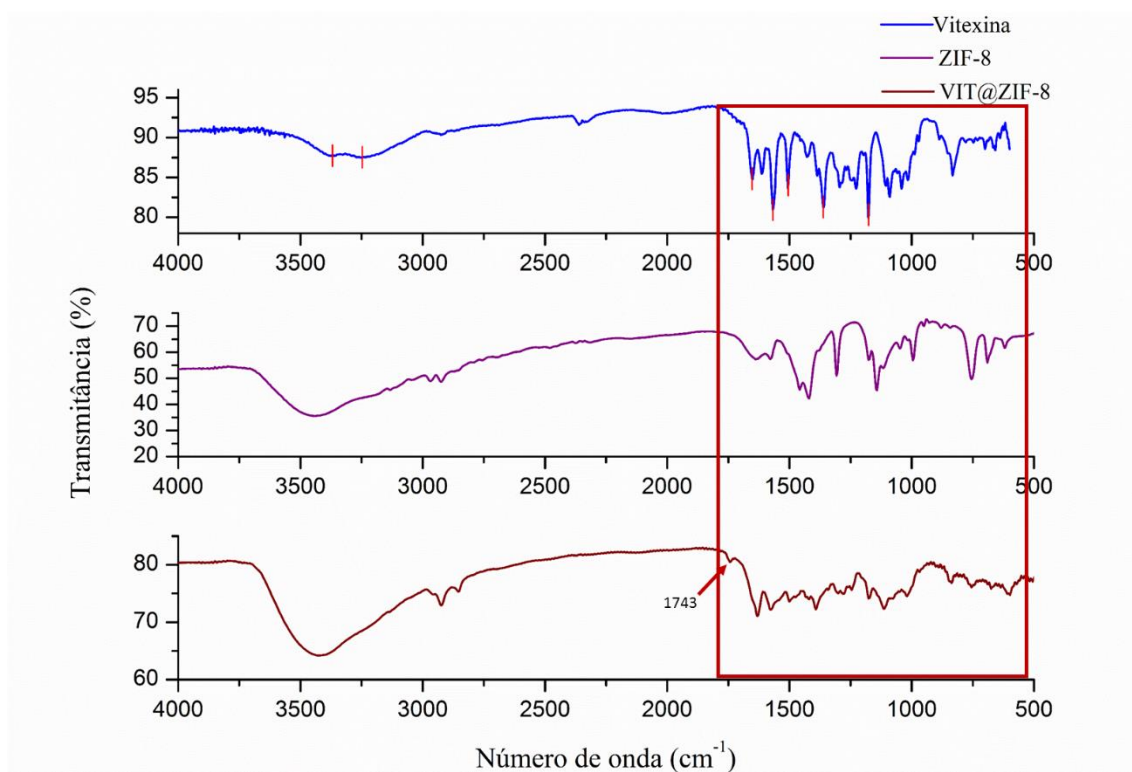
#### 3.2.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

A figura 3 mostra os espectros de FT-IR para a vitexina, para a ZIF-8 e para o sistema sintetizado na condição que forneceu melhor rendimento e melhor taxa de carregamento. A partir da análise desta figura é possível perceber que os sinais que mais se sobressaíram foram os da ZIF-8. Este fato já era, de certa forma, esperado, tendo em vista o que o carregamento da vitexina em ZIF-8 foi de aproximadamente 13%, dessa forma, o composto analisado possui maior quantidade de ZIF-8 do que de vitexina.

Na figura 3 está destacado em vermelho as porções onde foram observadas as maiores diferenças entre os espectros de FT-IR. Bandas presentes entre  $3500$  e  $3100\text{ cm}^{-1}$  (não destacadas na figura) são características de estiramento de aminas primárias e secundárias, como é o caso da amina presente na estrutura da ZIF utilizada nesta pesquisa. Bandas de absorção nesta mesma área de absorção no espectro (entre  $3400$  e  $3200\text{ cm}^{-1}$ ) são características de hidroxilas com ligação de hidrogênio, como é o caso da hidroxila presente na posição 5 da vitexina que está quelada com a carbonila presente na posição 2.



**Figura 3.** Espectros de FT-IR para vitexina, ZIF-8 e sistema VIT@ZIF-8.



Um novo, e discreto, sinal, inexistente nos espectros de FT-IR da vitexina e da ZIF-8, foi observado em  $1743\text{ cm}^{-1}$ , e pode ser um sinal de interação entre as estruturas químicas do flavonoide e da MOF. Esta é uma região de sinais característicos para cetonas ( $1725\text{-}1705\text{ cm}^{-1}$ ) ou para ésteres ( $1750\text{-}1730\text{ cm}^{-1}$ ) [40]. O grupamento cetona existe na estrutura da vitexina, mas não é comum ser observado em seu espectro de FT-IR, provavelmente devido a interação intramolecular que acontece entre a carbonila e a hidroxila da posição 5. Como a carbonila pode ser um local de interação entre a estrutura da vitexina e a estrutura da ZIF-8, acredita-se que este discreto sinal seja uma indicação da formação de uma única estrutura, o sistema VIT@ZIF-8. No entanto, o sinal característico para conjugação desta carbonila com a hidroxila da posição 5 não foi suprimido no espectro do sistema, o que nos leva a acreditar que pode existir um remanescente de vitexina não ligada a MOF, como é possível observar na banda presente em  $1631\text{ cm}^{-1}$  no espectro do sistema VIT@ZIF-8, sendo o sinal mais intenso na área destacada em vermelho para o sistema. Entretanto, este sinal ( $1631\text{ cm}^{-1}$ ) também pode indicar dobramento de aminas ( $1640\text{-}1550\text{ cm}^{-1}$ ), que é um grupo funcional presente na estrutura da ZIF-8.

Outros sinais característicos para a vitexina estão presentes em  $1577\text{ cm}^{-1}$ , característico de grupamentos aromáticos ( $1600\text{-}1475\text{ cm}^{-1}$ ), bem como sinais entre  $1300\text{ e }1000\text{ cm}^{-1}$ , os quais são padrões característicos de ligação carbono-oxigênio (C-O) de éter, presente no oxigênio da posição 1. Um dos sinais mais intensos no espectro de FT-IR da vitexina, presente

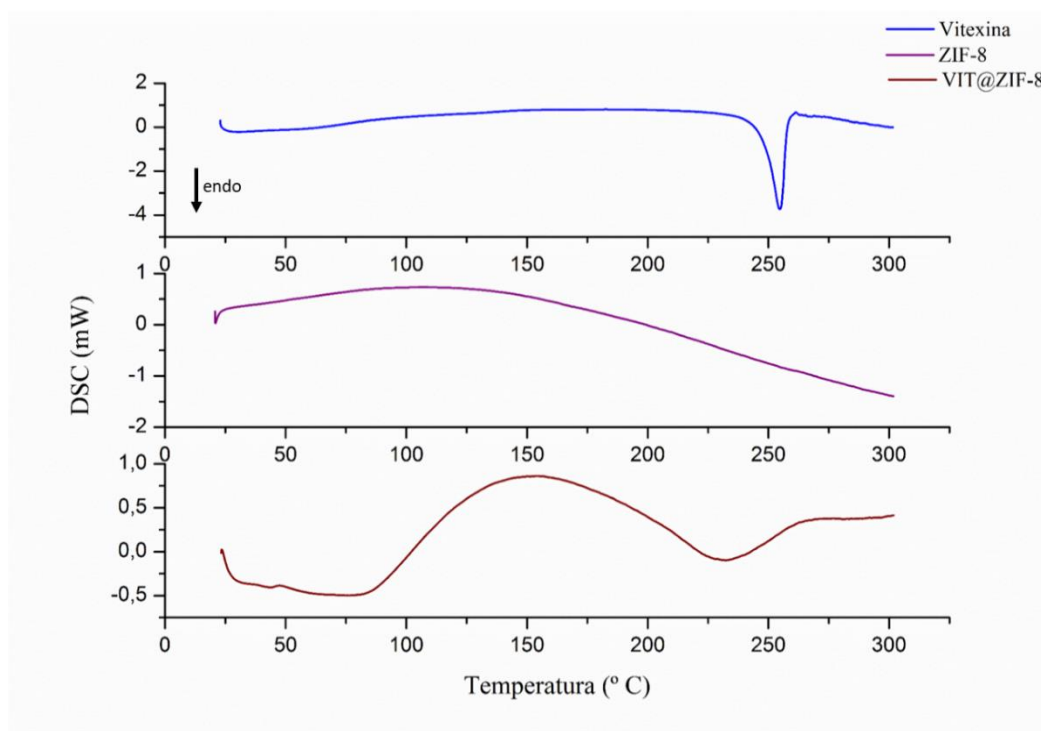
em  $1568\text{ cm}^{-1}$  e característico da carbonila conjugada e com ligação de hidrogênio intramolecular, teve sua intensidade significativamente reduzida no espectro do sistema, mais uma vez mostrando a provável interação entre as duas estruturas a partir da carbonila do flavonoide [22].

Sinais característicos para a ZIF-8 podem ser percebidos em bandas de absorção presentes em  $3417\text{ cm}^{-1}$ , característico para estiramento de amins primárias ou secundárias ( $3500\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$ );  $1631\text{ cm}^{-1}$ , padrão para o dobramento destes mesmos grupos funcionais ( $1640\text{-}1550\text{ cm}^{-1}$ );  $1392\text{ cm}^{-1}$  que é peculiar para dobramentos de alcanos ( $1450\text{-}1375\text{ cm}^{-1}$ ); e, por fim, sinais presentes entre  $1350$  e  $1000$  que são típicos para amins de forma geral [41].

### 3.2.2 Análise térmica

Em relação a análise por calorimetria exploratória diferencial, na figura 4 estão demonstradas as curvas DSC para vitexina, ZIF-8 e VIT@ZIF-8. Na curva DSC da vitexina é possível observar um único evento térmico, endotérmico, com início em  $248,06^\circ\text{C}$  e fim em  $257,71^\circ\text{C}$ , representando o ponto de fusão da vitexina ( $T_{\text{pico}} = 254,72^\circ\text{C}$ ,  $\Delta H = -212,92\text{ mJ}$ ). Na curva DSC da ZIF-8 é possível notar a ausência de picos na faixa de temperatura que foi realizada a análise (de  $25$  a  $300^\circ\text{C}$ ), comprovando a sua estabilidade térmica [42].

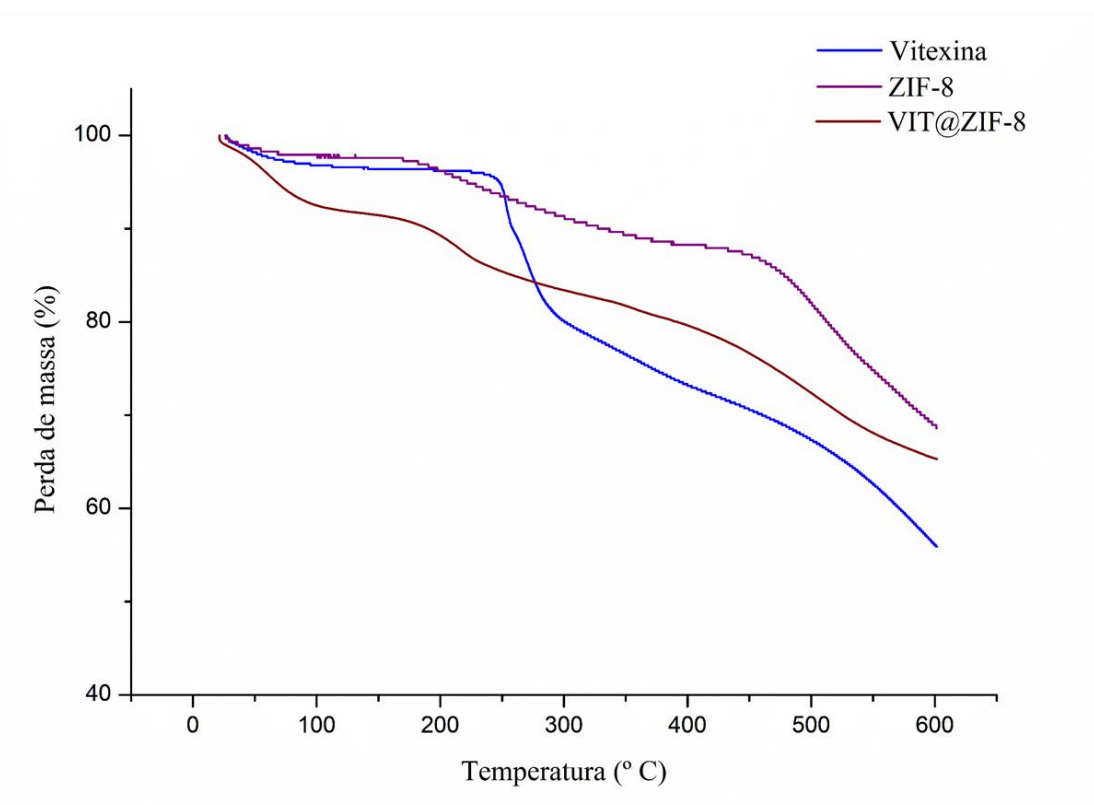
**Figura 4.** Curvas DSC para vitexina, ZIF-8 e para o sistema VIT@ZIF-8.



Ao analisar a curva DSC para VIT@ZIF-8, é possível observar a ausência de picos bem definidos, bem como o desaparecimento do pico referente a fusão da vitexina, o que sugere a proteção ao fitoquímico e sua incorporação a rede da MOF. No entanto, é possível observar a partir de 85° C uma região exotérmica, e após 170° C uma região de declive endotérmico, com ausência de picos bem definidos. Esse tipo de padrão é possível e já foi relatado na literatura, levando em consideração o tipo de sistema sintetizado [43]. Dessa forma, acredita-se que a incorporação da vitexina a ZIF-8 modificou o padrão térmico da MOF, mas não o suficiente para interferir na sua estabilidade térmica.

As curvas TG podem ser observadas nos gráficos da figura 5, os quais evidenciam a porcentagem de perda de massa de acordo com a elevação da temperatura para vitexina, ZIF-8 e VIT@ZIF-8. Na tabela 5 estão demonstrados os eventos térmicos presentes nas curvas termogravimétricas para ambas as amostras.

**Figura 5.** Curvas TG para vitexina, ZIF-8 e para o sistema VIT@ZIF-8.



**Tabela 5.** Eventos térmicos da TG para vitexina, ZIF-8 e para o sistema VIT@ZIF-8.

AMOSTRA	1º evento			2º evento			3º evento		
	<i>Onset</i> (° C)	<i>Endset</i> (° C)	% de perda	<i>Onset</i> (° C)	<i>Endset</i> (° C)	% de perda	<i>Onset</i> (° C)	<i>Endset</i> (° C)	% de perda
<b>Vitexina</b>	15,98	119,04	0,5	249,12	257,58	6,57	264,13	283,27	9,43
<b>ZIF-8</b>	33,79	72,00	1,348	181,69	320,33	8,428	446,47	554,79	16,94
<b>VIT@ZIF-8</b>	43,04	85,04	6,37	193,53	226,81	4,68	419,27	550,56	10,77

A partir da análise da tabela 5, é possível perceber que os eventos térmicos evidenciados são diferentes para ambas as amostras, com exceção do 3º evento da ZIF-8 e VIT@ZIF-8, os quais apresentaram faixas de temperaturas semelhantes. Essa semelhança pode ser justificada por dois pontos interessantes. Primeiramente, tem-se que a incorporação da vitexina à rede metalorgânica da ZIF-8 não determinou modificações estruturais suficientes que corroborasse na modificação de estabilidade térmica da MOF. Em segundo lugar, sabendo-se que a relação percentual na composição do VIT@ZIF-8 é maior de ZIF-8, já seria esperado características mais influentes da rede organometálica na análise térmica.

Ainda analisando os gráficos da figura 5 e a tabela 5, o primeiro evento térmico da vitexina correspondeu a perda de água (*onset* em 15,98° C, *endset* em 119,04° C e 0,5% de perda de massa); o segundo evento térmico evidenciou a fusão (*onset* em 249,12° C, *endset* em 257,58° C e 6,57% de perda de massa), mas como um provável início do processo de degradação térmica devido a perda de massa registrada; e o terceiro evento demonstrou, agora de fato, a degradação térmica (*onset* em 264,13° C, *endset* em 283,27° C e 9,43% de perda de massa).

Na curva de TG da ZIF-8, o primeiro evento térmico representa, basicamente, a perda de água, que pode estar contida nos poros da MOF ou na sua superfície (*onset* em 33,79° C, *endset* em 72,00° C e 1,34% de perda de massa) [44]. O seu segundo evento térmico apresenta *onset* em 181,69° C, *endset* em 320,33° C e refere-se ainda a perda de moléculas adsorvidas, como água residual ou moléculas de 2-MeIM não ligadas que se degradam nesta faixa de temperatura [45]. Por fim, o último evento térmico relevante e característico de análise de TG da ZIF-8 é relativo a degradação entre 445,47° C (*onset*) e 554,79° C (*endset*), com perda de massa de 16,69%. Essa estabilidade térmica inicial, por volta de 400,00° C e 500,00° C, é bem característica deste tipo de material e já evidenciado em muitos trabalhos [46].

Seguindo com a análise, pode-se perceber que os eventos térmicos nas curvas TG do VIT@ZIF-8 são diferentes daqueles dados obtidos para vitexina e ZIF-8. Esse fato torna mais evidente que o sistema foi realmente formado. Desse modo, o primeiro evento térmico do VIT@ZIF-8 tem *onset* em 43,04° C, *endset* em 85,04° C e uma perda de massa de 6,37%, fato

este característico da perda de água adsorvida ao sistema no processo de obtenção. No segundo evento térmico observa-se um *onset* em 193,53° C, *endset* em 226,81° C e perda de massa de 4,68%, este evento é compatível com a degradação de moléculas de 2-MeIM que possivelmente não estariam ligadas à estrutura da MOF. O último evento térmico evidenciado na análise diz respeito ao provável início da degradação do sistema VIT@ZIF-8, com *onset* em 419,27° C, *endset* em 550,56° C, e 10,77% de perda de massa.

A partir do que foi exposto, é possível inferir que o sistema forneceu uma proteção térmica a vitexina, pois sua degradação ocorre em uma faixa de temperatura (após os 400° C) superior a temperatura de degradação da vitexina (em torno de 260° C). É possível notar também a partir da observação da figura 5, que ao fim da análise (600° C) a vitexina é a que mais se degradou e perdeu massa (43,89% de perda), ao passo que a ZIF-8 é a que menos se degradou e perdeu massa (31,38% de perda). Fornecendo mais uma evidência de que o sistema foi formado, a curva TG para o sistema VIT@ZIF-8 apresenta uma perda de massa intermediária (34,71% de perda) entre as duas curvas expostas.

Eventos térmicos observados neste trabalho são característicos de sistema desenvolvidos a base de MOF como a ZIF-8, ou seja, novos materiais com boa estabilidade térmica apresentando uma temperatura de degradação superior à da molécula carregada isoladamente. Tal fato pode ser observado no trabalho de Sampaio *et al.* [33], no qual evidenciou-se a incorporação da escopoletina à rede da ZIF-8, aumentando com isso sua estabilidade térmica de 182° C para uma temperatura superior a 440° C.

É interessante ressaltar ainda que os dados de DSC corroboram com os dados de TG, trazendo à luz da ciência dados inéditos sobre análises térmicas de um sistema desenvolvido a base de vitexina e ZIF-8.

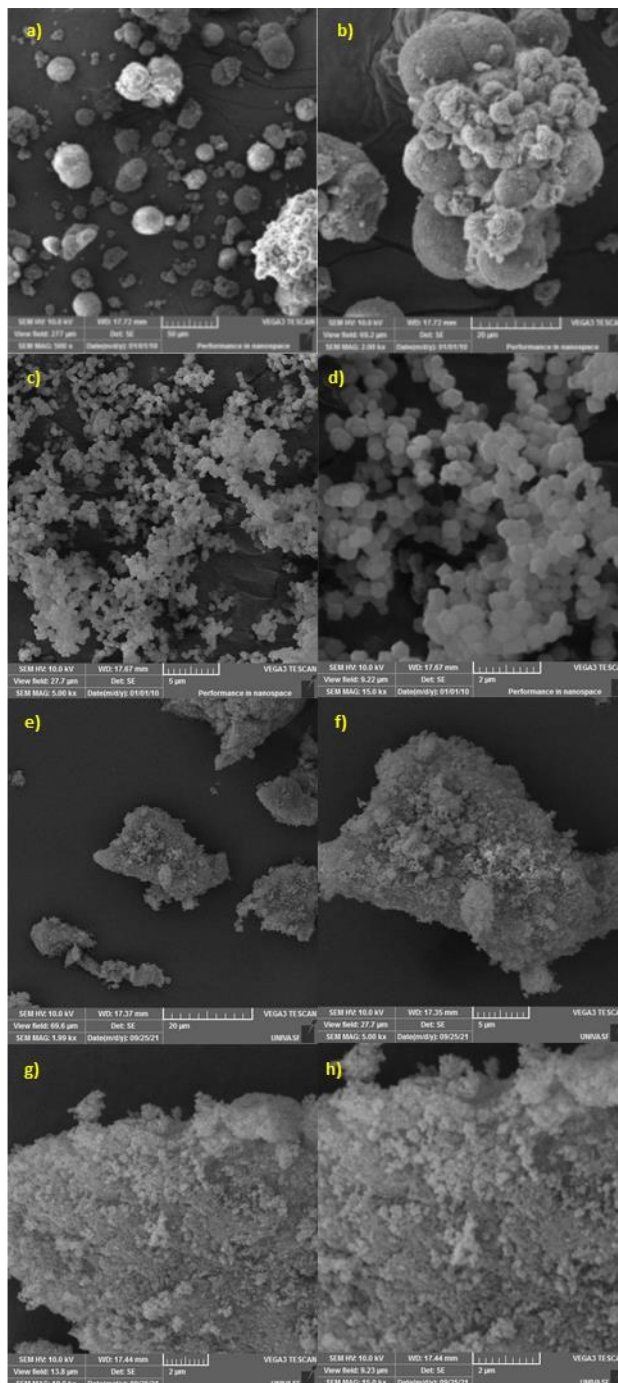
### 3.2.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As imagens microscópicas das estruturas da vitexina e da ZIF-8 podem ser observadas nas fotomicrografias presentes na figura 6, onde tem-se imagens da vitexina com aumentos de 500 (figura 6a) e 2.000 vezes (figura 6b), ZIF-8 com aumentos de 5.000 (figura 6c) e 15.000 vezes (figura 6d) e imagens relacionadas ao sistema VIT@ZIF-8 com aumentos de 2.000 (figura 6e), 5.000 (figura 6f), 10.000 (figura 6g) e 15.000 vezes (figura 6h).

A análise por MEV da vitexina isolada mostrou um perfil cristalino para a molécula, assim como observa Costa *et al.* [22], ao notar que a vitexina apresenta cristais em formato de esferas de diferentes tamanhos. A partir da análise das fotomicrografias da ZIF-8, percebe-se

uma morfologia semelhante com formato rômboico dodecaédrico, bastante uniforme, o qual é um padrão morfológico análogo para esta MOF desenvolvida em outros estudos [30,47,48].

**Figura 6.** MEV da vitexina, ZIF-8 e sistema VIT@ZIF-8.



**Legenda:** a- vitexina (aumento de 500 x); b- vitexina (aumento de 2.000 x); c- ZIF-8 (aumento de 5.000 x); d- ZIF-8 (aumento de 15.000 x); e- VIT@ZIF-8 (aumento de 2.000 x); f- VIT@ZIF-8 (aumento de 5.000 x); g- VIT@ZIF-8 (aumento de 10.000 x); h- VIT@ZIF-8 (aumento de 15.000 x).

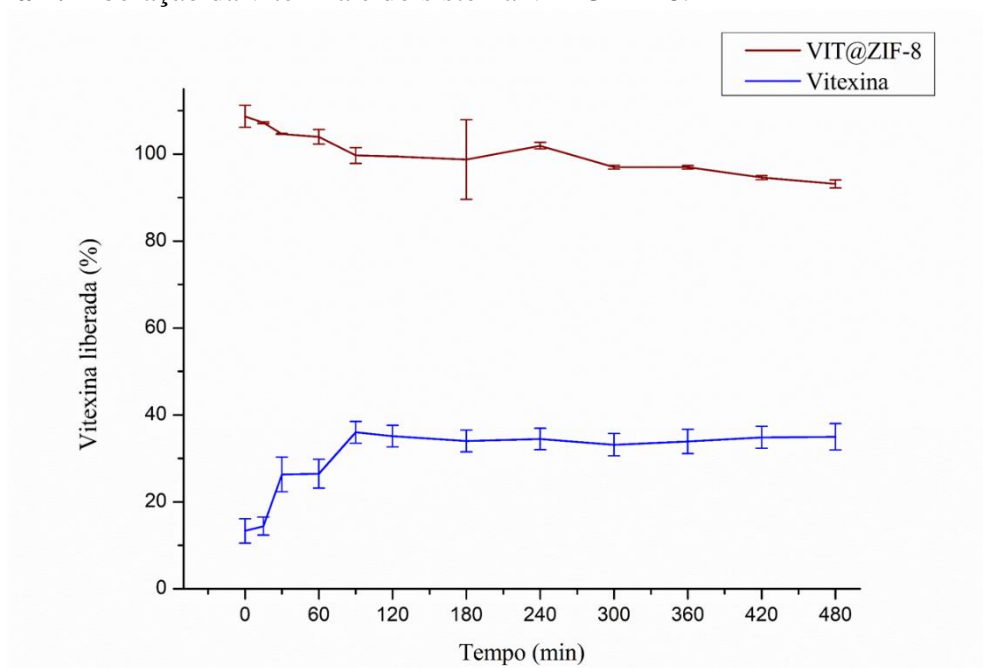
Naquilo que se refere a morfologia das partículas do sistema VIT@ZIF-8, não é possível perceber formas específicas, características, ou um aspecto definido. É possível visualizar formas irregulares (nos menores aumentos), e porosas (nos maiores aumentos), mostrando de forma clara a amorfização dos cristais de vitexina e ZIF-8.

A utilização da técnica de microscopia eletrônica de varredura tem se tornado muito frequente na aplicação farmacêutica por fornecer informações detalhadas e precisas, com aumentos de até 300.000 vezes. O conhecimento detalhado da microestrutura dos materiais permite o entendimento e, em muitos casos, até a previsão das propriedades e do comportamento dos mesmos [49].

### 3.3 Liberação *in vitro*

O perfil de liberação da vitexina e do sistema VIT@ZIF-8 em tampão fosfato (pH 7,2) estão demonstrados na figura 7. É nítida a diferença entre os dois perfis de liberação. Após 8 h (480 min) de experimento, a liberação da vitexina foi de  $34,98 \pm 3,50\%$ , reafirmando a sua baixa solubilidade aquosa. Diferentemente do que ocorreu com o VIT@ZIF-8, que foi capaz de liberar toda a vitexina incorporada (100%) no primeiro minuto de experimento, caracterizando-se, dessa forma, como um sistema de liberação imediata, modificando de forma positiva a dissolução da vitexina.

**Figura 7.** Liberação da vitexina e do sistema VIT@ZIF-8.



A solubilidade é um dos parâmetros essenciais considerados na fase de pré-formulação, levando em consideração o fato que para que qualquer molécula ativa seja absorvida, esta precisa, primeiramente, se solubilizar no meio, ou ser entregue já solubilizada em um veículo apropriado [43]. Conforme é possível identificar no gráfico da figura 7, a velocidade de dissolução da vitexina liberada do sistema melhorou em 2,86 vezes, após 8 h de experimento. Esse incremento é ainda maior quando se observa a diferença no primeiro minuto de experimentação, no qual pode-se visualizar uma melhora de 7,51 vezes na liberação da vitexina quando incorporada a estrutura da MOF. Espera-se que o aumento na velocidade de dissolução da vitexina possa aumentar a disponibilidade desse fitoquímico em futuros ensaios farmacológicos.

Uma série de abordagens para melhorar a solubilidade de fármacos são utilizadas, como o uso de dispersões sólidas amorfas, cocristalização, solubilização em co-solventes, utilização de ciclodextrinas, dentre outras formas [50–52]. Embora essas abordagens possam melhorar o desempenho em relação aos fármacos puros, cada uma tem várias desvantagens, principalmente relacionadas à estabilidade química da substância teste e à estabilidade física contra a cristalização. Dessa forma, ainda há necessidade de metodologias para melhorar a solubilidade do fármaco com o objetivo final de estabilizá-lo durante o armazenamento e administração [53].

As MOFs podem atuar como transportadores de fármacos pois inibem a cristalização destas substâncias por estarem confinadas dentro de seus poros, geralmente em nanoescala. Entretanto, ainda assim podem sofrer rápida decomposição em meio gástrico simulado, levando à liberação imediata da substância, que se solubiliza rapidamente [53]. Acredita-se que algo semelhante a isto pode ter acontecido com a vitexina incorporada na rede da ZIF-8, o que gerou um aumento significativo da sua velocidade de dissolução. Além disso, este dado corrobora com os dados obtidos por microscopia eletrônica de varredura, onde se pôde visualizar a amorfização do composto sintetizado, o que justifica esse incremento de solubilidade tão significativo.

### **3.4 Avaliação do efeito de vitexina e do sistema VIT@ZIF-8 sobre contorções abdominais de camundongas em modelo experimental de dismenorreia primária**

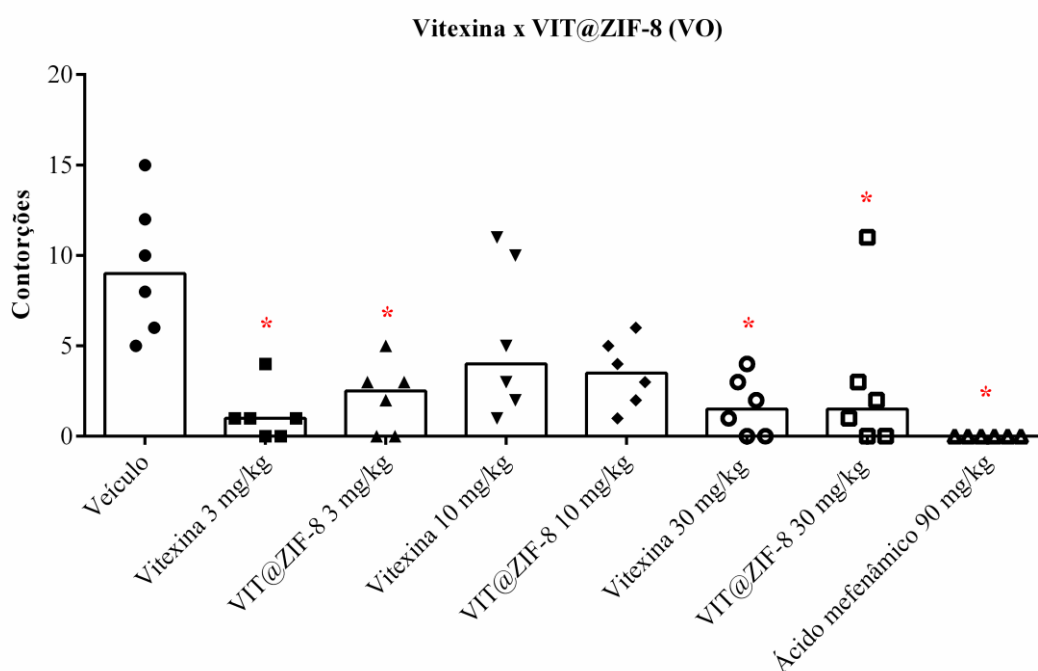
A dismenorreia refere-se a menstruação acompanhada de dor, podendo ser classificada em primária (sem lesões pélvicas orgânicas) e secundária (acompanhada de lesões orgânicas). O aumento na produção de prostaglandinas tem sido relatado como uma das principais causas da dismenorreia primária (DP), as quais induzem contrações uterinas no endométrio [54],



aparecendo em mais de 50% das mulheres em idade reprodutiva [55]. Embora os níveis anormais de prostanoídes tenham sido propostos como os principais contribuintes para a experiência de dor durante a DP, a etiologia desta patologia ainda precisa ser completamente elucidada [56].

A figura 8 mostra o número de contorções que ocorreram após a administração de ocitocina para cada amostra testada (vitexina e VIT@ZIF-8 nas concentrações de 3, 10 e 30 mg/kg e ácido mefenâmico a 90 mg/kg) por via oral, no período de 30 min, comparadas ao veículo (tampão fosfato).

**Figura 8.** Resposta de contorções induzidas por ocitocina, para vitexina e VIT@ZIF-8 administrados por via oral.



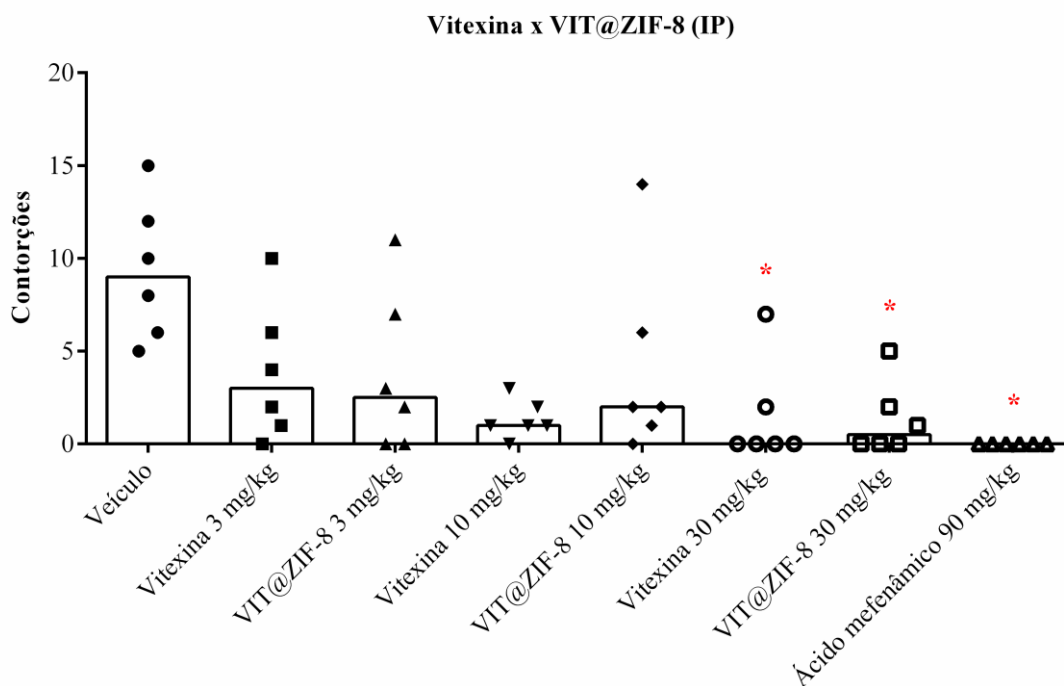
Ao analisar os efeitos da vitexina (VO) sobre as contorções induzidas pela ocitocina, é possível perceber que nas doses de 3 e 30 mg/kg se observa redução no número das contorções quando comparado com o controle negativo ( $p = 0,0003$ ). O mesmo não ocorreu para a dose de 10 mg/kg, onde ficou evidenciado que não existe diferença estatística quando comparado com o veículo. Padrão semelhante de resposta pôde ser observado para VIT@ZIF-8, onde percebeu-se redução do número de contorções nas doses de 3 e 30 mg/kg, porém, não houve diferença estatística quando o grupo tratado com a dose de 10 mg/kg foi comparado com o veículo ( $p = 0,0008$ ). Quando os grupos vitexina e VIT@ZIF-8 são confrontados nas mesmas doses, nota-se que também não há diferença entre a vitexina isolada e aquela carregada na rede da ZIF-8, o

que leva a acreditar que o aumento da velocidade de dissolução da vitexina não influenciou na sua atividade farmacológica.

Este padrão onde se percebe uma dose baixa com efeito farmacológico, seguido de uma dose intermediária sem efeito significativo e por fim uma dose mais elevada que também apresenta efeito é conhecido como dose-resposta em forma de U. Esse padrão tem sido observado em vários campos da ciência, tais como medicina, biologia molecular, nutrição, agricultura imunologia, microbiologia, toxicologia, farmacologia, entre outras áreas dentro do campo biológico [57,58].

A figura 9 apresenta o número de contorções que ocorreram após a administração de ocitocina para cada amostra testada (vitexina e VIT@ZIF-8 nas concentrações de 3, 10 e 30 mg/kg e ácido mefenâmico a 90 mg/kg), por via intraperitoneal, no período de 30 min, comparadas ao veículo.

**Figura 9.** Resposta de contorções induzidas por ocitocina, para vitexina e VIT@ZIF-8 administrados por via intraperitoneal.



Ao analisar os efeitos da vitexina (via IP) sobre as contorções induzidas pela ocitocina, é possível perceber que nas doses de 3 e 10 mg/kg não foi observada diferença significativa quando comparado com o controle negativo ( $p = 0,0009$ ). Diferentemente do observado na dose de 30 mg/kg, onde notou-se a redução do número de contorções. Um padrão análogo de resposta

pôde ser observado para VIT@ZIF-8, onde percebeu-se diminuição do número de contorções apenas na maior dose testada (30 mg/kg), mas não foi observada diferença estatística quando o grupo tratado com as doses de 3 e 10 mg/kg são comparados com o veículo ( $p = 0,0026$ ). Quando os grupos vitexina e VIT@ZIF-8 via IP são checados nas mesmas doses, nota-se que também não há diferença entre o fitoquímico isolado e o sistema sintetizado, padrão semelhante a resposta observada para sua administração por via oral.

A ocitocina é um hormônio peptídico que estimula as contrações uterinas por meio do acoplamento funcional ao receptor de ocitocina (OTR). Este receptor é superexpresso quando ativado por hormônios estrogênicos, como o estradiol administrado no pré-tratamento, e as concentrações de OTR determinam a sensibilidade do endométrio à estimulação da ocitocina. Dessa forma, quanto maior a expressão destes receptores, maior a chance de ocorrerem as contrações uterinas na presença da ocitocina [59,60].

O receptor OTR é funcionalmente ligado a proteína  $G_{q11}$  nas células miometriais e está envolvida na ativação da enzima fosfolipase C, formando segundos mensageiros. Depois de ativada, a fosfolipase C degrada o fosfatidil inositol-4,5-bisfosfato ( $PIP_2$ ) presente na membrana em 1,4,5-trifosfato de inositol ( $IP_3$ ) e 1,2-diacilglicerol (DAG). Estes são os dois segundos mensageiros envolvidos nas respostas fisiológicas mediadas pela proteína  $G_q$ . O  $IP_3$ , dada sua estrutura hidrossolúvel, migra pelo citosol e se liga a receptores específicos de  $IP_3$  no retículo endoplasmático e mitocôndrias, promovendo a liberação do íon  $Ca^{2+}$  no citosol e aumentando a concentração desse íon de forma brusca. O DAG fica associado à membrana plasmática devido à sua estrutura hidrofóbica, tendo a função de ativar a proteína cinase C (PKC), uma enzima ligada à membrana plasmática que promove a fosforilação de radicais em diversas proteínas intracelulares, que culmina no aumento, mais uma vez, na concentração de cálcio intracelular. O  $Ca^{2+}$  funciona como um novo mensageiro que é capaz de desencadear respostas intracelulares, como é o caso das contrações musculares [61–63].

Uma das causas que mais tem sido relatadas para a DP é a elevação dos níveis das prostaglandinas  $PGF_{2\alpha}$  e  $PGE_2$ , que causam contrações miometriais, isquemia e sensibilização das terminações nervosas, o que aumenta a sensação dolorosa. Estes mediadores químicos são sintetizados a partir da ação da enzima ciclo-oxigenase 2 (COX-2) sobre o ácido araquidônico [15]. Mulheres com dismenorreia mais grave apresentam níveis igualmente elevados de  $PGF_{2\alpha}$  no fluido menstrual. Esses níveis são mais elevados durante os primeiros dois dias de menstruação, quando os sintomas aumentam. Outro fator que tem sido muito relacionado com a dor é o fluxo sanguíneo uterino reduzido, possivelmente causado por contrações fortes e anormais, que resulta em isquemia miometrial e produz a câibra [36,64].

Mais estudos precisam ser conduzidos para que o mecanismo de ação da vitexina sobre a redução das contorções abdominais induzidas por ocitocina seja elucidado. No entanto, como possibilidades de mecanismos, acredita-se que vitexina pode estar agindo de forma a inibir a COX-2, o que impede a síntese de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  e PGE2. Pode, ainda, atuar nos receptores para esses prostanoídes, impedindo a sua interação, ou pode estar relacionada a inibição da ligação da ocitocina aos seus receptores. Todos estes possíveis mecanismos podem reduzir as contorções abdominais produzidas pela ocitocina.

#### 4. CONCLUSÕES

A partir do exposto e discutido, é possível perceber que as melhores condições para obter o sistema VIT@ZIF-8 acontecem nos níveis altos para ambas as variáveis independentes utilizadas, onde se obteve rendimento de 29,78% e taxa de carregamento de  $13,02 \pm 0,1\%$ .

As bandas de FT-IR são compatíveis com ZIF-8 e vitexina, e um novo sinal em  $1743 \text{ cm}^{-1}$  foi observado no espectro FT-IR do VIT@ZIF-8, que pode ser um indício da formação do sistema. Os eventos térmicos da TG e DSC também foram característicos para as amostras, e um novo padrão térmico foi observado no sistema sintetizado, sugerindo, novamente, a sua formação. O teste de liberação da vitexina revelou que o sistema obtido se caracteriza como um sistema de liberação imediata tendo em vista que sua liberação atingiu 100% no primeiro minuto de experimentação, diferentemente da vitexina isolada, que não libera mais que 35% em 8 h.

Sobre a análise farmacológica, ficou evidenciado que vitexina e VIT@ZIF-8 foram capazes de reduzir (via oral) as contorções abdominais induzidas por ocitocina nas doses de 3 e 30 mg/kg, mas não teve ação na dose de 10 mg/kg, caracterizando um efeito dose-resposta em forma de U. No entanto, quando administrados por via intraperitoneal, somente a dose de 30 mg/kg de vitexina e VIT@ZIF-8 foi capaz de reduzir o número de contorções.

Como perspectivas, espera-se realizar as análises por DRX para complementar a caracterização do sistema sintetizado, bem como aprofundar os estudos farmacológicos na tentativa de elucidar o mecanismo de ação da vitexina.

## REFERÊNCIAS

- [1] Y. Xu, W. Zhao, T. Li, H. Bu, Z. Zhao, Y. Zhao, S. Song, Effects of acupoint-stimulation for the treatment of primary dysmenorrhoea compared with NSAIDs: a systematic review and meta-analysis of 19 RCTs, *BMC Complement. Altern. Med.* 17 (2017) 436. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1924-8>.
- [2] K.-I. Kim, H.J. Nam, M. Kim, J. Lee, K. Kim, Effects of herbal medicine for dysmenorrhea treatment on accompanied acne vulgaris: a study protocol for a randomized controlled trial, *BMC Complement. Altern. Med.* 17 (2017) 318. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1813-1>.
- [3] H. Lee, T.-Y. Choi, C.-S. Myung, M.S. Lee, Herbal medicine Shaofu Zhuyu decoction for primary dysmenorrhea: a systematic review protocol, *Syst. Rev.* 5 (2016) 9. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0185-9>.
- [4] V. De Sanctis, A. Soliman, S. Bernasconi, L. Bianchin, G. Bona, M. Bozzola, F. Buzi, C. De Sanctis, G. Tonini, F. Rigon, E. Perissinotto, Primary Dysmenorrhea in Adolescents: Prevalence, Impact and Recent Knowledge., *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 13 (2015) 512–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26841639>.
- [5] G. Grandi, Ferrari, Xholli, Cannoletta, Palma, Volpe, A. Cagnacci, Prevalence of menstrual pain in young women: what is dysmenorrhea?, *J. Pain Res.* (2012) 169. <https://doi.org/10.2147/JPR.S30602>.
- [6] A.S. Coco, Primary dysmenorrhea., *Am. Fam. Physician.* 60 (1999) 489–96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10465224>.
- [7] M.Y. Dawood, Dysmenorrhoea and Prostaglandins: pharmacological and therapeutic considerations, *Drugs.* 22 (1981) 42–56. <https://doi.org/10.2165/00003495-198122010-00003>.
- [8] M. Sharghi, S.M. Mansurkhani, D. Ashtary-Larky, W. Kooti, M. Niksefat, M. Firoozbakht, M. Behzadifar, M. Azami, K. Servatyari, L. Jouybari, An update and systematic review on the treatment of primary dysmenorrhea, *JBRA Assist. Reprod.* (2019). <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20180083>.
- [9] J.-A. Song, M. Lee, E. Min, M.-E. Kim, G. Fike, M.-H. Hur, Effects of aromatherapy on dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis, *Int. J. Nurs. Stud.* 84 (2018) 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2018.01.016>.
- [10] J. Jo, S.H. Lee, Heat therapy for primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis of its effects on pain relief and quality of life, *Sci. Rep.* 8 (2018) 16252.

- <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34303-z>.
- [11] Z. Bajalan, Z. Alimoradi, F. Moafi, Nutrition as a Potential Factor of Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review of Observational Studies, *Gynecol. Obstet. Invest.* 84 (2019) 209–224. <https://doi.org/10.1159/000495408>.
- [12] S.-D. Kim, Yoga for menstrual pain in primary dysmenorrhea: A meta-analysis of randomized controlled trials, *Complement. Ther. Clin. Pract.* 36 (2019) 94–99. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2019.06.006>.
- [13] J. Marjoribanks, R.O. Ayeleke, C. Farquhar, M. Proctor, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea, *Cochrane Database Syst. Rev.* (2015). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001751.pub3>.
- [14] S. Iacovides, I. Avidon, F.C. Baker, What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review, *Hum. Reprod. Update.* 21 (2015) 762–778. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv039>.
- [15] J.W. Daily, X. Zhang, D.S. Kim, S. Park, Efficacy of Ginger for Alleviating the Symptoms of Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials, *Pain Med.* 16 (2015) 2243–2255. <https://doi.org/10.1111/pme.12853>.
- [16] C.E. McGovern, C. Cheung, Yoga and Quality of Life in Women with Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review, *J. Midwifery Womens. Health.* 63 (2018) 470–482. <https://doi.org/10.1111/jmwh.12729>.
- [17] M. Li, J. Bi, B. Lv, W. Zheng, Z. Wang, W. Xiao, Y. Sun, E. Li, An experimental study of the anti-dysmenorrhea effect of Chinese herbal medicines used in Jin Gui Yao Lue, *J. Ethnopharmacol.* 245 (2019) 112181. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112181>.
- [18] X. Zhu, M. Proctor, A. Bensoussan, E. Wu, C.A. Smith, Chinese herbal medicine for primary dysmenorrhoea, *Cochrane Database Syst. Rev.* (2008). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005288.pub3>.
- [19] M. He, J.-W. Min, W.-L. Kong, X.-H. He, J.-X. Li, B.-W. Peng, A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin, *Fitoterapia.* 115 (2016) 74–85. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.09.011>.
- [20] F. Babaei, A. Moafizad, Z. Darvishvand, M. Mirzababaei, H. Hosseinzadeh, M. Nassiri-Asl, Review of the effects of vitexin in oxidative stress-related diseases, *Food Sci. Nutr.* 8 (2020) 2569–2580. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1567>.
- [21] S.M. Borghi, T.T. Carvalho, L. Staurengo-Ferrari, M.S.N. Hohmann, P. Pinge-Filho, R. Casagrande, W.A. Verri, Vitexin Inhibits Inflammatory Pain in Mice by Targeting

- TRPV1, Oxidative Stress, and Cytokines, *J. Nat. Prod.* 76 (2013) 1141–1149. <https://doi.org/10.1021/np400222v>.
- [22] E.C. Costa, P.M.N. Menezes, R.L. de Almeida, F.S. Silva, L.A. de Araújo Ribeiro, J.A. de Silva, A.P. de Oliveira, E.C. da Cruz Araújo, L.A. Rolim, X.P. Nunes, Inclusion of vitexin in  $\beta$ -cyclodextrin: preparation, characterization and expectorant/antitussive activities, *Heliyon*. 6 (2020) e05461. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05461>.
- [23] A. García-Arieta, Interactions between active pharmaceutical ingredients and excipients affecting bioavailability: Impact on bioequivalence, *Eur. J. Pharm. Sci.* 65 (2014) 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.09.004>.
- [24] K.M.G.T. Aulton, Michael Michael E., *Aulton Delineamento de Formas Farmacêuticas*, GEN Guanabara Koogan, 2016.
- [25] C. Cheng, C. Li, X. Zhu, W. Han, J. Li, Y. Lv, Doxorubicin-loaded Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-ZIF-8 nanocomposites for hepatocellular carcinoma therapy, *J. Biomater. Appl.* 33 (2019) 1373–1381. <https://doi.org/10.1177/0885328219836540>.
- [26] L.R. de Moura Ferraz, A.É.G.A. Tabosa, D.D.S. da Silva Nascimento, A.S. Ferreira, J.Y.R. Silva, S.A. Junior, L.A. Rolim, P.J. Rolim-Neto, Benzimidazole in vitro dissolution release from a pH-sensitive drug delivery system using Zif-8 as a carrier, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* 32 (2021) 59. <https://doi.org/10.1007/s10856-021-06530-w>.
- [27] K.S. Park, Z. Ni, A.P. Cote, J.Y. Choi, R. Huang, F.J. Uribe-Romo, H.K. Chae, M. O’Keeffe, O.M. Yaghi, Exceptional chemical and thermal stability of zeolitic imidazolate frameworks, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103 (2006) 10186–10191. <https://doi.org/10.1073/pnas.0602439103>.
- [28] P. Kumar, V. Bansal, A.K. Paul, L.M. Bharadwaj, A. Deep, K.-H. Kim, Biological applications of zinc imidazole framework through protein encapsulation, *Appl. Nanosci.* 6 (2016) 951–957. <https://doi.org/10.1007/s13204-015-0511-x>.
- [29] N. Liédana, A. Galve, C. Rubio, C. Téllez, J. Coronas, CAF@ZIF-8: One-Step Encapsulation of Caffeine in MOF, *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 4 (2012) 5016–5021. <https://doi.org/10.1021/am301365h>.
- [30] H. Kaur, G.C. Mohanta, V. Gupta, D. Kukkar, S. Tyagi, Synthesis and characterization of ZIF-8 nanoparticles for controlled release of 6-mercaptopurine drug, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 41 (2017) 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2017.07.004>.
- [31] P.H. Ho, F. Salles, F. Di Renzo, P. Trens, One-pot synthesis of 5-FU@ZIF-8 and ibuprofen@ZIF-8 nanoparticles, *Inorganica Chim. Acta.* 500 (2020) 119229. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2019.119229>.

- [32] E.C. Costa, P.M.N. Menezes, F.S. Silva, L.A. de A. Ribeiro, L.A. Rolim, E.C. da C. Araújo, X.P. Nunes, *Jatropha mutabilis*, a new source of vitexin: HPLC quantification and pharmacological evaluation, *Nat. Prod. Res.* (2020) 1–4. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1837807>.
- [33] P.A. Sampaio, S.C. Serafim, P.M. Nascimento Menezes, E.C. Valença Pereira, P.G. Sousa de Sá, J.M. Teixeira de Alencar Filho, R. Gonçalves de Oliveira Júnior, P.J. Rolim Neto, J.A. da Silva, L.A. Rolim, Development and characterization of the zeolite imidazolate framework for a modified release of the drug scopoletin, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* (2020) 102131. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102131>.
- [34] L.R. de Moura Ferraz, A.É.G.A. Tabosa, D.D.S. da Silva Nascimento, A.S. Ferreira, V. de Albuquerque Wanderley Sales, J.Y.R. Silva, S.A. Júnior, L.A. Rolim, J.J. de Souza Pereira, P.J. Rolim-Neto, ZIF-8 as a promising drug delivery system for benznidazole: development, characterization, in vitro dialysis release and cytotoxicity, *Sci. Rep.* 10 (2020) 16815. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73848-w>.
- [35] M.R. dos Santos, J.J. Alcaraz-Espinoza, M.M. da Costa, H.P. de Oliveira, Usnic acid-loaded polyaniline/polyurethane foam wound dressing: preparation and bactericidal activity, *Mater. Sci. Eng. C.* 89 (2018) 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.03.019>.
- [36] L. YANG, Z. CAO, B. YU, C. CHAI, An in vivo mouse model of primary dysmenorrhea, *Exp. Anim.* 64 (2015) 295–303. <https://doi.org/10.1538/expanim.14-0111>.
- [37] J.M. Teixeira de Alencar Filho, P.A. Sampaio, I. Silva de Carvalho, A. Rocha da Silva, E.C.V. Pereira, I. Araujo e Amariz, R.H.V. Nishimura, E. Cavalcante da Cruz Araújo, P.J. Rolim-Neto, L.A. Rolim, Metal organic frameworks (MOFs) with therapeutic and biomedical applications: a patent review, *Expert Opin. Ther. Pat.* (2021) 1–13. <https://doi.org/10.1080/13543776.2021.1924149>.
- [38] O. Bim-Júnior, C. Gaglieri, A.K. Bedran-Russo, B. Bueno-Silva, G. Bannach, R. Frem, V.F. Ximenes, P.N. Lisboa-Filho, MOF-Based Erodible System for On-Demand Release of Bioactive Flavonoid at the Polymer–Tissue Interface, *ACS Biomater. Sci. Eng.* 6 (2020) 4539–4550. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.0c00564>.
- [39] A. Tiwari, A. Singh, N. Garg, J.K. Randhawa, Curcumin encapsulated zeolitic imidazolate frameworks as stimuli responsive drug delivery system and their interaction with biomimetic environment, *Sci. Rep.* 7 (2017) 12598. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12786-6>.
- [40] J. Pavia, D.; Lampman, G.; Kriz, G.; Vyvyan, *Introdução à espectroscopia*, 2<sup>a</sup> ed., São



- Paulo, 2015.
- [41] D. Silverstein, R.; Webster, F.; Kiemle, D.; Bryce, Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos, 8<sup>a</sup> ed., LTC, Rio de Janeiro, 2019.
- [42] D.N. Ta, H.K.D. Nguyen, B.X. Trinh, Q.T.N. Le, H.N. Ta, H.T. Nguyen, Preparation of nano-ZIF-8 in methanol with high yield, *Can. J. Chem. Eng.* 96 (2018) 1518–1531. <https://doi.org/10.1002/cjce.23155>.
- [43] Y. He, W. Zhang, T. Guo, G. Zhang, W. Qin, L. Zhang, C. Wang, W. Zhu, M. Yang, X. Hu, V. Singh, L. Wu, R. Gref, J. Zhang, Drug nanoclusters formed in confined nanocages of CD-MOF: dramatic enhancement of solubility and bioavailability of azilsartan, *Acta Pharm. Sin. B.* 9 (2019) 97–106. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.09.003>.
- [44] J. An, S.J. Geib, N.L. Rosi, Cation-Triggered Drug Release from a Porous Zinc–Adeninate Metal–Organic Framework, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 8376–8377. <https://doi.org/10.1021/ja902972w>.
- [45] T.R. da Rocha, T. Veríssimo dos Santos, R. da S. Viana, S.M. Plentz Meneghetti, C.D.A. do E.S. Barbosa, Study of the morphological, structural and photophysical properties of dual emission europium-doped ZIF-8 particles, *Opt. Mater. (Amst).* 111 (2021) 110581. <https://doi.org/10.1016/j.optmat.2020.110581>.
- [46] M. Gao, J. Wang, Z. Rong, Q. Shi, J. Dong, A combined experimental-computational investigation on water adsorption in various ZIFs with the SOD and RHO topologies, *RSC Adv.* 8 (2018) 39627–39634. <https://doi.org/10.1039/C8RA08460B>.
- [47] F. Şahin, B. Topuz, H. Kalıpçılar, Synthesis of ZIF-7, ZIF-8, ZIF-67 and ZIF-L from recycled mother liquors, *Microporous Mesoporous Mater.* 261 (2018) 259–267. <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2017.11.020>.
- [48] J.B. James, Y.S. Lin, Kinetics of ZIF-8 Thermal Decomposition in Inert, Oxidizing, and Reducing Environments, *J. Phys. Chem. C.* 120 (2016) 14015–14026. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.6b01208>.
- [49] A. Ribeiro, A. Figueiras, D. Santos, F. Veiga, Preparation and Solid-State Characterization of Inclusion Complexes Formed Between Miconazole and Methyl- $\beta$ -Cyclodextrin, *AAPS PharmSciTech.* 9 (2008) 1102–1109. <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9143-8>.
- [50] T. Vasconcelos, B. Sarmiento, P. Costa, Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs, *Drug Discov. Today.* 12 (2007) 1068–1075. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.09.005>.
- [51] S. Baghel, H. Cathcart, N.J. O'Reilly, Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A

- Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs, *J. Pharm. Sci.* 105 (2016) 2527–2544. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.10.008>.
- [52] N.K. Duggirala, M.L. Perry, Ö. Almarsson, M.J. Zaworotko, Pharmaceutical cocrystals: along the path to improved medicines, *Chem. Commun.* 52 (2016) 640–655. <https://doi.org/10.1039/C5CC08216A>.
- [53] K. Suresh, A.J. Matzger, Enhanced Drug Delivery by Dissolution of Amorphous Drug Encapsulated in a Water Unstable Metal–Organic Framework (MOF), *Angew. Chemie Int. Ed.* 58 (2019) 16790–16794. <https://doi.org/10.1002/anie.201907652>.
- [54] E. DELIGEOROGLOU, Dysmenorrhea, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 900 (2006) 237–244. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06235.x>.
- [55] M.Y. Dawood, Primary Dysmenorrhea, *Obstet. Gynecol.* 108 (2006) 428–441. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000230214.26638.0c>.
- [56] M. Åkerlund, Pathophysiology of Dysmenorrhea, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 58 (1979) 27–32. <https://doi.org/10.3109/00016347909157786>.
- [57] R. Cook, E.J. Calabrese, The importance of hormesis to public health, *Cien. Saude Colet.* 12 (2007) 955–963. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232007000400017>.
- [58] E.J. Calabrese, L.A. Baldwin, U-Shaped Dose-Responses in Biology, Toxicology, and Public Health, *Annu. Rev. Public Health.* 22 (2001) 15–33. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.22.1.15>.
- [59] A.-R. Fuchs, R. Ivell, N. Ganz, M.J. Fields, T. Gimenez, Secretion of Oxytocin in Pregnant and Parturient Cows: Corpus Luteum May Contribute to Plasma Oxytocin at Term1, *Biol. Reprod.* 65 (2001) 1135–1141. <https://doi.org/10.1095/biolreprod65.4.1135>.
- [60] M. Kataoka, K. Togashi, A. Kido, A. Nakai, T. Fujiwara, T. Koyama, S. Fujii, Dysmenorrhea: Evaluation with Cine-Mode-Display MR Imaging—Initial Experience, *Radiology.* 235 (2005) 124–131. <https://doi.org/10.1148/radiol.2351031283>.
- [61] F.A.P. Moura, P. R.; Vidal, Transdução de sinais: uma revisão sobre proteína G, *Sci. Med. (Porto. Alegre).* 21 (2011) 31–36.
- [62] M. Saei Ghare Naz, Z. Kiani, F. Rashidi Fakari, V. Ghasemi, M. Abed, G. Ozgoli, The Effect of Micronutrients on Pain Management of Primary Dysmenorrhea: a Systematic Review and Meta-Analysis, *J. Caring Sci.* 9 (2020) 47–56. <https://doi.org/10.34172/jcs.2020.008>.
- [63] P. Carroquino-Garcia, J.J. Jiménez-Rejano, E. Medrano-Sanchez, M. de la Casa-

- Almeida, E. Diaz-Mohedo, C. Suarez-Serrano, Therapeutic Exercise in the Treatment of Primary Dysmenorrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Phys. Ther.* 99 (2019) 1371–1380. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzz101>.
- [64] M.Y. Dawood, F.S. Khan-Dawood, Differential suppression of menstrual fluid prostaglandin F2a, prostaglandin E2, 6-keto prostaglandin F1a and thromboxane B2 by suprofen in women with primary dysmenorrhea, *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 83 (2007) 146–153. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2006.10.009>.

## CONCLUSÕES

A partir do que foi exposto, é possível perceber que uma ZIF-8 pode ser sintetizada utilizando-se condições brandas, na ausência de solventes orgânicos e que apresenta as características físico-químicas semelhantes as reportadas na literatura no que diz respeito as bandas de absorção no infravermelho, estabilidade térmica e sua morfologia.

Vitexina foi isolada a partir das folhas de *J. mutabilis* e caracterizada físico-quimicamente. Sua estrutura foi determinada por RMN e FT-IR a partir da comparação com dados provenientes da literatura. Dados inéditos referentes as análises de TG e DSC foram reportados pela primeira vez na literatura, bem como sua solubilidade quantitativa em alguns solventes orgânicos e tampões e também seu perfil de liberação em dois diferentes pH, confirmando sua baixa solubilidade em água.

Além disso, pôde-se obter um sistema de liberação imediata, sintetizado *in situ* a partir da utilização de vitexina, zinco e 2-metilimidazol, com rendimento de 29,78% e taxa de carregamento de aproximadamente 13%. Para a caracterização do sistema obtido, um novo sinal no TF-IR em  $1743\text{ cm}^{-1}$  foi observado no espectro FT-IR do VIT@ZIF-8; na análise por TG e DSC, um novo padrão térmico foi observado no sistema VIT@ZIF-8, sugerindo, novamente, a sua formação. A partir do teste de liberação da vitexina, observou-se que o sistema se caracterizou como um sistema de liberação imediata tendo em vista sua rápida liberação.

O efeito farmacológico de vitexina e do sistema VIT@ZIF-8 foi avaliado em um modelo de dismenorrea primária, onde foi possível observar que ambas amostras apresentaram efeito nas concentrações de 3 e 30 mg/kg (VO), mas não obteve efeito na concentração de 10 mg/kg. Por via intraperitoneal, não se observou efeito nas doses de 3 e 10 mg/kg, mas na dose de 30 mg/kg o efeito foi verificado.

Como perspectivas futuras para este trabalho, espera-se elucidar os mecanismos pelos quais vitexina reduz as contorções abdominais induzidas pela ocitocina, bem como executar mais testes de caracterização de vitexina e de VIT@ZIF-8.

**REFERÊNCIAS**

- ALENCAR FILHO, J. M. T. DE *et al.* Chemical composition and antibacterial activity of essential oil from leaves of croton heliotropiifolius in different seasons of the year. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, 2017. v. 27, n. 4, p. 440–444. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjp.2017.02.004>>.
- ALHERBAWI, M. *et al.* Jatropha curcas for jet biofuel production: Current status and future prospects. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, jan. 2021. v. 135, p. 110396. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1364032120306845>>.
- ALIVAND, M. S. *et al.* Facile and high-yield synthesis of improved MIL-101(Cr) metal-organic framework with exceptional CO<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>S uptake; the impact of excess ligand-cluster. **Microporous and Mesoporous Materials**, maio. 2019. v. 279, p. 153–164. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S138718111830667X>>.
- ALLEN JR., L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 9<sup>a</sup> ed. ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- AZAB, Abdullatif; NASSAR, A.; AZAB, Abed. Anti-Inflammatory Activity of Natural Products. **Molecules**, 1 out. 2016. v. 21, n. 10, p. 1321. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1420-3049/21/10/1321>>.
- BABAEI, F. *et al.* Review of the effects of vitexin in oxidative stress-related diseases. **Food Science & Nutrition**, 14 jun. 2020. v. 8, n. 6, p. 2569–2580. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/fsn3.1567>>.
- BAEK, J. *et al.* Bioinspired Metal–Organic Framework Catalysts for Selective Methane Oxidation to Methanol. **Journal of the American Chemical Society**, 26 dez. 2018. v. 140, n. 51, p. 18208–18216. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.8b11525>>.
- BANERJEE, R. *et al.* Control of Pore Size and Functionality in Isoreticular Zeolitic Imidazolate Frameworks and their Carbon Dioxide Selective Capture Properties. **Journal of the American Chemical Society**, 25 mar. 2009. v. 131, n. 11, p. 3875–3877. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja809459e>>.
- BANG, J. H.; SUSLICK, K. S. Applications of Ultrasound to the Synthesis of Nanostructured

Materials. **Advanced Materials**, 1 fev. 2010. v. 22, n. 10, p. 1039–1059. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/adma.200904093>>.

BASILE, A. *et al.* Antibacterial activity of pure flavonoids isolated from mosses.

**Phytochemistry**, dez. 1999. v. 52, n. 8, p. 1479–1482. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031942299002861>>.

BAZZO, G. C.; SILVA, M. A. S. Estudo termoanalítico de comprimidos revestidos contendo captopril através de termogravimetria (TG) e calorimetria exploratória diferencial (DSC).

**Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, set. 2005. v. 41, n. 3, p. 315–322. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-93322005000300004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322005000300004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>.

BELGUTH-HADRICHE, O. *et al.* Antihyperlipidemic and Antioxidant Activities of Edible Tunisian Ficus carica L. Fruits in High Fat Diet-Induced Hyperlipidemic Rats. **Plant Foods for Human Nutrition**, 16 jun. 2016. v. 71, n. 2, p. 183–189. Disponível em:

<<http://link.springer.com/10.1007/s11130-016-0541-x>>.

BIBI, R. *et al.* Synthesis of Amino-Functionalized Ti-MOF Derived Yolk–Shell and Hollow Heterostructures for Enhanced Photocatalytic Hydrogen Production under Visible Light. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, 4 mar. 2019. v. 7, n. 5, p. 4868–4877. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acssuschemeng.8b05352>>.

BORGHETTI, G. S. *et al.* Physicochemical properties and thermal stability of quercetin hydrates in the solid state. **Thermochimica Acta**, jul. 2012. v. 539, p. 109–114. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040603112001797>>.

BORGHI, S. M. *et al.* Vitexin Inhibits Inflammatory Pain in Mice by Targeting TRPV1, Oxidative Stress, and Cytokines. **Journal of Natural Products**, 28 jun. 2013. v. 76, n. 6, p. 1141–1149. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/np400222v>>.

BRETON, R. C.; REYNOLDS, W. F. Using NMR to identify and characterize natural products. **Natural Product Reports**, 2013. v. 30, n. 4, p. 501. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=c2np20104f>>.

BUNZEN, H. *et al.* Anisotropic Water-Mediated Proton Conductivity in Large Iron(II) Metal–Organic Framework Single Crystals for Proton-Exchange Membrane Fuel Cells. **ACS**

**Applied Nano Materials**, 25 jan. 2019. v. 2, n. 1, p. 291–298. Disponível em:

<<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsanm.8b01902>>.

BUREAU, S.; COZZOLINO, D.; CLARK, C. J. Contributions of Fourier-transform mid infrared (FT-MIR) spectroscopy to the study of fruit and vegetables: A review. **Postharvest Biology and Technology**, fev. 2019. v. 148, p. 1–14. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925521418305660>>.

CAO, C. *et al.* Semisacrificial Template Growth of Self-Supporting MOF Nanocomposite Electrode for Efficient Electrocatalytic Water Oxidation. **Advanced Functional Materials**, 13 fev. 2019. v. 29, n. 6, p. 1807418. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adfm.201807418>>.

CASTRO, K. N. De C. *et al.* Acaricidal potential of volatile oils from Croton species on *Rhipicephalus microplus*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, nov. 2019. v. 29, n. 6, p. 811–815. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0102695X19303783>>.

CAVALCANTE, N. B.; DIEGO DA CONCEIÇÃO SANTOS, A.; GUEDES DA SILVA ALMEIDA, J. R. The genus *Jatropha* (Euphorbiaceae): A review on secondary chemical metabolites and biological aspects. **Chemico-Biological Interactions**, fev. 2020. v. 318, p. 108976. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009279719303497>>.

CHAUHAN, A. Powder XRD Technique and its Applications in Science and Technology. **Journal of Analytical & Bioanalytical Techniques**, 2014. v. 5, n. 6. Disponível em:

<<http://omicsonline.org/open-access/powder-xrd-technique-and-its-applications-in-science-and-technology-2155-9872.1000212.php?aid=33323>>.

CHEN, Y.-G. *et al.*  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitory Effect and Simultaneous Quantification of Three Major Flavonoid Glycosides in *Microctis folium*. **Molecules**, 10 abr. 2013. v. 18, n. 4, p. 4221–4232. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1420-3049/18/4/4221>>.

CHENG, C. *et al.* Doxorubicin-loaded Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-ZIF-8 nano-composites for hepatocellular carcinoma therapy. **Journal of Biomaterials Applications**, 2019. v. 33, n. 10, p. 1373–1381.

CHOI, S.; OH, M. Well-Arranged and Confined Incorporation of PdCo Nanoparticles within a Hollow and Porous Metal-Organic Framework for Superior Catalytic Activity. **Angewandte**

**Chemie International Edition**, 14 jan. 2019. v. 58, n. 3, p. 866–871. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/anie.201812827>>.

CHOO, C. Y. *et al.* Vitexin and isovitexin from the Leaves of *Ficus deltoidea* with in-vivo  $\alpha$ -glucosidase inhibition. **Journal of Ethnopharmacology**, ago. 2012. v. 142, n. 3, p. 776–781. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874112003844>>.

CHU, F. *et al.* Metal–Organic Frameworks as Electrolyte Additives To Enable Ultrastable Plating/Stripping of Li Anode with Dendrite Inhibition. **ACS Applied Materials & Interfaces**, 30 jan. 2019. v. 11, n. 4, p. 3869–3879. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsami.8b17924>>.

CONI, E.; PODESTÀ, E.; CATONE, T. Oxidizability of different vegetables oils evaluated by thermogravimetric analysis. **Thermochimica Acta**, ago. 2004. v. 418, n. 1–2, p. 11–15. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040603104000310>>.

COSTA-LOTUFO, L. V. *et al.* The Contribution of Natural Products as Source of New Anticancer Drugs: Studies Carried Out at the National Experimental Oncology Laboratory from the Federal University of Ceará. **Revista Virtual de Química**, 2010. v. 2, n. 1. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/1984-6835.20100006>>.

COSTA, E. C. *et al.* *Jatropha mutabilis*, a new source of vitexin: HPLC quantification and pharmacological evaluation. **Natural Product Research**, 30 out. 2020. p. 1–4. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14786419.2020.1837807>>.

DAS, M. C. *et al.* Attenuation of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation by Vitexin: A combinatorial study with azithromycin and gentamicin. **Scientific Reports**, 22 set. 2016. v. 6, n. 1, p. 23347. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/srep23347>>.

DONG, L.-Y. *et al.* Cardioprotection of Vitexin on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Rat via Regulating Inflammatory Cytokines and MAPK Pathway. **The American Journal of Chinese Medicine**, 15 jan. 2013. v. 41, n. 06, p. 1251–1266. Disponível em: <<https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0192415X13500845>>.

DOONAN, C. *et al.* Metal–Organic Frameworks at the Biointerface: Synthetic Strategies and Applications. **Accounts of Chemical Research**, 20 jun. 2017. v. 50, n. 6, p. 1423–1432. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.accounts.7b00090>>.



DUARTE, L. C.; JUCHEM, P. L.; PULZ, G. M.; BRUM, T. M. M.; CHODUR, N.; LICCARDO, D.; FISCHER, A. C.; ACAUAN, R. B. Aplicações de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Sistema de Energia Dispersiva (EDS) no Estudo de Gemas: exemplos brasileiros. **Pesquisas em Geociências**, 2003. v. 30, n. 2, p. 3–15.

EVORA, M. C. *et al.* Comparação de Técnicas FTIR de Transmissão, Reflexão e Fotoacústica na Análise de Poliamida-6, Reciclada e Irradiada. **Polímeros**, 2002. v. 12, n. 1, p. 60–68. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-14282002000100013&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-14282002000100013&lng=pt&tlng=pt)>.

FANG, M. *et al.* ZIF-8/PDMS mixed matrix membranes for propane/nitrogen mixture separation: Experimental result and permeation model validation. **Journal of Membrane Science**, jan. 2015. v. 474, p. 103–113. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037673881400742X>>.

FARSI, E. *et al.* Genotoxicity and acute and subchronic toxicity studies of a standardized methanolic extract of Ficus deltoidea leaves. **Clinics**, 7 jun. 2013. v. 68, n. 6, p. 865–875. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3674303/?report=classic>>.

FURUKAWA, H. *et al.* The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks. **Science**, 30 ago. 2013. v. 341, n. 6149, p. 1230444. Disponível em: <<https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.1230444>>.

GARCÍA-ARIETA, A. Interactions between active pharmaceutical ingredients and excipients affecting bioavailability: Impact on bioequivalence. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, dez. 2014. v. 65, p. 89–97. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098714003455>>.

GAUTAM, R.; JACHAK, S. M. Recent developments in anti-inflammatory natural products. **Medicinal Research Reviews**, set. 2009. v. 29, n. 5, p. 767–820. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/med.20156>>.

GIL, E. S. **Controle Físico-Químico de Qualidade de Medicamentos**. 3ª ed. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010.

GRANADOS, S. *et al.* Evaluation of the Hypoglycemic Effects of Flavonoids and Extracts from *Jatropha gossypifolia* L. **Molecules**, 9 abr. 2015. v. 20, n. 4, p. 6181–6193. Disponível

em: <<http://www.mdpi.com/1420-3049/20/4/6181>>.

GU, C. *et al.* Preparation of Vitexin Nanoparticles by Combining the Antisolvent Precipitation and High Pressure Homogenization Approaches Followed by Lyophilization for Dissolution Rate Enhancement. **Molecules**, 22 nov. 2017. v. 22, n. 11, p. 2038. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1420-3049/22/11/2038>>.

HAYASHI, H. *et al.* Zeolite A imidazolate frameworks. **Nature Materials**, 27 jul. 2007. v. 6, n. 7, p. 501–506. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nmat1927>>.

HE, J. *et al.* Thermostable enzyme-immobilized magnetic responsive Ni-based metal–organic framework nanorods as recyclable biocatalysts for efficient biosynthesis of S - adenosylmethionine. **Dalton Transactions**, 2019. v. 48, n. 6, p. 2077–2085. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=C8DT04857F>>.

HE, M. *et al.* A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin. **Fitoterapia**, dez. 2016. v. 115, p. 74–85. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0367326X16304488>>.

HE, X.; YU, Y.; LI, Yan. Facile synthesis of boronic acid-functionalized magnetic metal–organic frameworks for selective extraction and quantification of catecholamines in rat plasma. **RSC Advances**, 2018. v. 8, n. 73, p. 41976–41985. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=C8RA07356B>>.

HIROTA, B. C. K., TREVISAN, R. R., DIAS, J. F. G., MIGUEL, M. D., MIGUEL, O. G. Fitoquímica e atividades biológicas do gênero *Jatropha*: mini-revisão. **Visão Acadêmica**, 2010. v. 11, n. 2, p. 103–112.

HOOP, M. *et al.* Biocompatibility characteristics of the metal organic framework ZIF-8 for therapeutical applications. **Applied Materials Today**, jun. 2018. v. 11, p. 13–21. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352940717303839>>.

HORCAJADA, P. *et al.* Metal–Organic Frameworks as Efficient Materials for Drug Delivery. **Angewandte Chemie International Edition**, 11 set. 2006. v. 45, n. 36, p. 5974–5978. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/anie.200601878>>.

JAVANBAKHT, S.; POORESMAEIL, M.; NAMAZI, H. Green one-pot synthesis of

carboxymethylcellulose/Zn-based metal-organic framework/graphene oxide bio-nanocomposite as a nanocarrier for drug delivery system. **Carbohydrate Polymers**, mar. 2019. v. 208, p. 294–301. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0144861718315133>>.

JIAO, L. *et al.* Metal–organic frameworks: Structures and functional applications. **Materials Today**, jul. 2019. v. 27, p. 43–68. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S136970211830885X>>.

KAISER, C. R. RMN 2D: DETECÇÃO INVERSA E GRADIENTE DE CAMPO NA DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DE COMPOSTOS ORGÂNICOS. **Química Nova**, 2000. v. 23, n. 2, p. 231–236.

KAUPP, G. Mechanochemistry: the varied applications of mechanical bond-breaking.

**CrystEngComm**, 2009. v. 11, n. 3, p. 388–403. Disponível em:

<<http://xlink.rsc.org/?DOI=B810822F>>.

KAUR, H. *et al.* Synthesis and characterization of ZIF-8 nanoparticles for controlled release of 6-mercaptopurine drug. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, out. 2017. v. 41, p. 106–112. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773224717303131>>.

KESISOGLU, F.; PANMAI, S.; WU, Yunhui. Nanosizing — Oral formulation development and biopharmaceutical evaluation. **Advanced Drug Delivery Reviews**, jul. 2007. v. 59, n. 7, p. 631–644. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169409X0700083X>>.

KIM, J. *et al.* Vitexin, orientin and other flavonoids from *Spirodela polyrhiza* inhibit adipogenesis in 3T3-L1 cells. **Phytotherapy Research**, out. 2010. v. 24, n. 10, p. 1543–1548.

Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ptr.3186>>.

KUMAR, A.; SHARMA, S. An evaluation of multipurpose oil seed crop for industrial uses (*Jatropha curcas* L.): A review. **Industrial Crops and Products**, jul. 2008. v. 28, n. 1, p. 1–10. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0926669008000046>>.

KUMAR, P. *et al.* Biological applications of zinc imidazole framework through protein encapsulation. **Applied Nanoscience**, 1 out. 2016. v. 6, n. 7, p. 951–957. Disponível em:

<<http://link.springer.com/10.1007/s13204-015-0511-x>>.

KWAN, E. E.; HUANG, S. G. Structural Elucidation with NMR Spectroscopy: Practical Strategies for Organic Chemists. **European Journal of Organic Chemistry**, 14 jun. 2008. v. 2008, n. 16, p. 2671–2688. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejoc.200700966>>.

LAWRENCE X. YU, M. SCOTT FURNESS, ANDRE RAW, KATHY P. WOODLAND OUTLAW, NASHED E. NASHED, EDWIN RAMOS, STEPHEN P. F. MILLER, RICHARD C. ADAMS, FLORENCE FANG, RASHMIKANT M. PATEL, FRANK O. HOLCOMBE JR., YUAN-YUAN CHIU, A. S. H. Scientific Considerations of Pharmaceutical Solid Polymorphism in Abbreviated New Drug Applications. **Pharmaceutical Research**, 2003. v. 20, p. 531–553.

LEE, J.-C. *et al.* Marine algal natural products with anti-oxidative, anti-inflammatory, and anti-cancer properties. **Cancer Cell International**, 2013. v. 13, n. 1, p. 55. Disponível em: <<http://cancer-ci.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2867-13-55>>.

LI, Na *et al.* Simultaneous removal of tetracycline and oxytetracycline antibiotics from wastewater using a ZIF-8 metal organic-framework. **Journal of Hazardous Materials**, mar. 2019. v. 366, p. 563–572. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304389418311877>>.

LI, Yanli *et al.* Conductive 2D Metal-Organic Frameworks Decorated on Layered Double Hydroxides Nanoflower Surface for High-Performance Supercapacitor. **ChemistrySelect**, 28 dez. 2018. v. 3, n. 48, p. 13596–13602. Disponível em:

<<http://doi.wiley.com/10.1002/slct.201803150>>.

LIMA, Á. A. N. *et al.* The Use of Solid Dispersion Systems in Hydrophilic Carriers to Increase Benznidazole Solubility. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, jun. 2011. v. 100, n. 6, p. 2443–2451. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354915320992>>.

MACIEL, M. A. M., GOMES, F. E. S., PINTO, A. C., CÓLUS, I. M. S., MAGALHÃES, N. S. S., GRYNBERG, N. F., ECHEVARRIA, A. Aspectos sobre Produtos Naturais na Descoberta de Novos Agentes Antitumorais e Antimutagênicos. **Revista Fitos**, 2007. v. 3, n. 1, p. 38–59.

MAXIMIANO, F. P. *et al.* Caracterização físico-química do fármaco antichagásico benznidazol. **Química Nova**, 2010. v. 33, n. 8, p. 1714–1719. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422010000800018&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000800018&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>.

MIRALDA, C. M. *et al.* Zeolitic Imidazole Framework-8 Catalysts in the Conversion of CO<sub>2</sub> to Chloropropene Carbonate. **ACS Catalysis**, 6 jan. 2012. v. 2, n. 1, p. 180–183. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cs200638h>>.

MOHANTY, C.; DAS, M.; SAHOO, S. K. Emerging role of nanocarriers to increase the solubility and bioavailability of curcumin. **Expert Opinion on Drug Delivery**, 13 nov. 2012. v. 9, n. 11, p. 1347–1364. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425247.2012.724676>>.

MORAES, C. M. *et al.* Preparação e caracterização físico-química de complexos de inclusão entre anestésicos locais e hidroxipropil-beta-ciclodextrina. **Química Nova**, ago. 2007. v. 30, n. 4, p. 777–784. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422007000400005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422007000400005&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>.

MOTHÉ, C. G. **Análise Térmica De Materiais**. 1<sup>a</sup> ed. ed. São Paulo: Artliber, 2009.

MUELLER, U. *et al.* Metal–organic frameworks—prospective industrial applications. **J. Mater. Chem.**, 2006. v. 16, n. 7, p. 626–636. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=B511962F>>.

NI, Zheng; MASEL, R. I. Rapid Production of Metal–Organic Frameworks via Microwave-Assisted Solvothermal Synthesis. **Journal of the American Chemical Society**, set. 2006. v. 128, n. 38, p. 12394–12395. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja0635231>>.

NINFALI, P. *et al.* C-Glycosyl Flavonoids from *Beta vulgaris* Cicla and Betalains from *Beta vulgaris rubra* : Antioxidant, Anticancer and Antiinflammatory Activities-A Review. **Phytotherapy Research**, jun. 2017. v. 31, n. 6, p. 871–884. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/ptr.5819>>.

NORDIN, N. A. H. M. *et al.* Aqueous room temperature synthesis of zeolitic imidazole framework 8 (ZIF-8) with various concentrations of triethylamine. **RSC Adv.**, 2014. v. 4, n.

63, p. 33292–33300. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=C4RA03593C>>.

OCHOCKA, R. J.; WESOŁOWSKI, M.; LAMPARCZYK, H. Thermoanalysis supported by principal component analysis of essential oil samples. **Thermochimica Acta**, dez. 1990. v. 173, p. 199–210. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/004060319080605X>>.

OLIVEIRA BRITO PEREIRA BEZERRA MARTINS, A. *et al.* Anti-Inflammatory and Physicochemical Characterization of the Croton rhamnifolioides Essential Oil Inclusion Complex in  $\beta$ -Cyclodextrin. **Biology**, 30 maio. 2020. v. 9, n. 6, p. 114. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2079-7737/9/6/114>>.

OLIVEIRA, D. G. A família Euphorbiaceae Juss. em um fragmento de Caatinga em Sergipe. **Scientia Plena**, 2013. v. 9, n. 4, p. 041201.

OLIVEIRA JÚNIOR, R. DE *et al.* Antinociceptive Effect of the Essential Oil from Croton conduplicatus Kunth (Euphorbiaceae). **Molecules**, 30 maio. 2017. v. 22, n. 6, p. 900. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/1420-3049/22/6/900>>.

OPENSHAW, K. A review of Jatropha curcas: an oil plant of unfulfilled promise. **Biomass and Bioenergy**, jul. 2000. v. 19, n. 1, p. 1–15. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0961953400000192>>.

PANDA, B. B., GAUR, K., KORI, M. L., TYAGI, L. K., NEMA, R. K., SHARMA, C. S., JAIN, A. K. Anti-Inflammatory and Analgesic Activity of Jatropha gossypifolia in Experimental Animal Models. **Global Journal of Pharmacology**, 2009. v. 3, n. 1, p. 1–5.

PARK, K. M. *et al.* A facile preparation method for nanosized MOFs as a multifunctional material for cellular imaging and drug delivery. **Supramolecular Chemistry**, 3 jun. 2017. v. 29, n. 6, p. 441–445. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10610278.2016.1266359>>.

PARK, K. S. *et al.* Exceptional chemical and thermal stability of zeolitic imidazolate frameworks. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 5 jul. 2006. v. 103, n. 27, p. 10186–10191. Disponível em: <<http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0602439103>>.

PAVIA, D.; LAMPMAN, G.; KRIZ, G.; VYVYAN, J. **Introdução à espectroscopia**. 2<sup>a</sup> ed.

ed. [S.l.]: São Paulo, 2015.

PAVIA, L. P., LAMPMAN, G. M., KRIZ, G. S., KYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia**. 4th. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010.

PHAN, A. *et al.* Synthesis, Structure, and Carbon Dioxide Capture Properties of Zeolitic Imidazolate Frameworks. **Accounts of Chemical Research**, 19 jan. 2010. v. 43, n. 1, p. 58–67. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ar900116g>>.

PINTO, A. C. *et al.* Current status, challenges and trends on natural products in Brazil. **Quimica Nova**, 2002. v. 25, n. SUPPL. 1, p. 45–61.

PRAVEENA, R. *et al.* Experimental and DFT studies on the antioxidant activity of a C-glycoside from *Rhynchosia capitata*. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, fev. 2013. v. 103, p. 442–452. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S138614251201092X>>.

QU, X.-L.; YAN, B. Stable Tb(III)-Based Metal–Organic Framework: Structure, Photoluminescence, and Chemical Sensing of 2-Thiazolidinethione-4-carboxylic Acid as a Biomarker of CS 2. **Inorganic Chemistry**, 7 jan. 2019. v. 58, n. 1, p. 524–534. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.inorgchem.8b02738>>.

RANDAU, K. P. *et al.* Estudo farmacognóstico de *Croton rhamnifolius* H.B.K. e *Croton rhamnifolioides* Pax & Hoffm. (Euphorbiaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 2004. v. 14, n. 2, p. 89–96. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-695X2004000200001&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2004000200001&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>.

RODRIGO LAMBERTO ORÉFICE, MARIVALDA DE MAGALHÃES PEREIRA, H. S. M. **Biomateriais: Fundamentos e Aplicações**. [S.l.]: Cultura Médica, 2005.

RODRIGUES, M. O. *et al.* Metal organic frameworks for drug delivery and environmental remediation: A molecular docking approach. **International Journal of Quantum Chemistry**, 15 out. 2012. v. 112, n. 20, p. 3346–3355. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/qua.24211>>.

ROSA, S. I. G. *et al.* Vitexin reduces neutrophil migration to inflammatory focus by down-

regulating pro-inflammatory mediators via inhibition of p38, ERK1/2 and JNK pathway.

**Phytomedicine**, jan. 2016. v. 23, n. 1, p. 9–17. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711315003529>>.

S. C. ALVES, C. DOS *et al.* Physico-Chemical Characterization of the Inclusion Complexes Containing the Monoterpenes Camphor and 1,8-Cineol, Major Constituents of the Essential Oils of *Croton conduclicatus*, in  $\beta$ -Cyclodextrin. **Revista Virtual de Química**, 2019. v. 11, n. 2, p. 401–410. Disponível em:

<[http://rvq.s bq.org.br/audiencia\\_pdf.asp?aid2=1034&nomeArquivo=v11n2a04.pdf](http://rvq.s bq.org.br/audiencia_pdf.asp?aid2=1034&nomeArquivo=v11n2a04.pdf)>.

SAAD, G. A. **Fitoterapia contemporânea: tradição e ciência na prática**. 2<sup>a</sup> ed. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

SABANDAR, C. W. *et al.* Medicinal property, phytochemistry and pharmacology of several *Jatropha* species (Euphorbiaceae): A review. **Phytochemistry**, jan. 2013. v. 85, p. 7–29.

Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031942212004657>>.

SAFAEI, M. *et al.* A review on metal-organic frameworks: Synthesis and applications. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, set. 2019. v. 118, p. 401–425. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165993619301840>>.

ŞAHİN, F.; TOPUZ, B.; KALIPÇILAR, H. Synthesis of ZIF-7, ZIF-8, ZIF-67 and ZIF-L from recycled mother liquors. **Microporous and Mesoporous Materials**, maio. 2018. v. 261, p. 259–267. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1387181117307412>>.

SALATINO, A.; SALATINO, M. L. F.; NEGRI, G. Traditional uses, chemistry and pharmacology of *Croton* species (Euphorbiaceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 2007. v. 18, n. 1, p. 11–33. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-50532007000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50532007000100002&lng=en&nrm=iso&tlng=en)>.

SANTOS, M. J.; MACHADO, I. C.; LOPES, A. V. Biologia reprodutiva de duas espécies de *Jatropha* L. (Euphorbiaceae) em caatinga, Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Botânica**, jun. 2005. v. 28, n. 2. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-84042005000200015&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-84042005000200015&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>.



SÁTIRO, L. N.; ROQUE, N. A família Euphorbiaceae nas caatingas arenosas do médio rio São Francisco, BA, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, mar. 2008. v. 22, n. 1, p. 99–118.

Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-33062008000100013&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-33062008000100013&lng=pt&tlng=pt)>.

SCHAFFAZICK, S. R. *et al.* Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, out. 2003. v. 26, n. 5, p. 726–737. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422003000500017&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422003000500017&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)>.

SHI, X. *et al.* Zn<sub>2</sub>[(S)-O<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub>NHC<sub>4</sub>H<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>]<sub>2</sub>: A Homochiral 3D Zinc Phosphonate with Helical Channels. **Angewandte Chemie International Edition**, 3 dez. 2004. v. 43, n. 47, p. 6482–6485. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/anie.200460724>>.

SILVERSTEIN, R.; WEBSTER, F.; KIEMLE, D.; BRYCE, D. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 8<sup>a</sup> ed. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2019.

SUN, J. *et al.* Preparation of Fe–Co based MOF-74 and its effective adsorption of arsenic from aqueous solution. **Journal of Environmental Sciences**, jun. 2019. v. 80, p. 197–207. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1001074218330262>>.

VARRICCHIO, M. C. B. N., SILVA, S.; GOMES, N. B. N.; KUSTER, R. M.; LAGE, C. L. S. O USO DE EUPHORBIA TIRUCALLI (AVELOZ) EM MEDICINA TRADICIONAL E AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS. **Revista de Biologia e Farmácia**, 2008. v. 3, n. 1, p. 84–92.

VASCONCELOS, I. B. *et al.* Cytotoxicity and slow release of the anti-cancer drug doxorubicin from ZIF-8. **RSC Advances**, 2012. v. 2, n. 25, p. 9437. Disponível em: <<http://xlink.rsc.org/?DOI=c2ra21087h>>.

VIEGAS JR, C.; BOLZANI, V. Da S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais e a química medicinal moderna. **Química Nova**, 2006. v. 29, n. 2, p. 326–337.

WESOŁOWSKI, M.; ERECIŃSKA, J. Thermal analysis in quality assessment of rapeseed oils. **Thermochimica Acta**, dez. 1998. v. 323, n. 1–2, p. 137–143. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040603198005152>>.

WIEGAND, C.; HIPLER, U.-C. Methods for the measurement of cell and tissue compatibility including tissue regeneration processes. **GMS Krankenhaushygiene interdisziplinär**, 2008. v. 3, n. 1, p. Doc12. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20204114><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2831518>>.

WILLIAMS, D. F. On the mechanisms of biocompatibility. **Biomaterials**, jul. 2008. v. 29, n. 20, p. 2941–2953. Disponível em:

<<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961208002676>>.

XUE, H.-F. *et al.* Hepatic, gastric, and intestinal first-pass effects of vitexin in rats.

**Pharmaceutical Biology**, 20 ago. 2014. v. 52, n. 8, p. 967–971. Disponível em:

<<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13880209.2013.874464>>.

YANG, L. *et al.* Anion Pillared Metal–Organic Framework Embedded with Molecular Rotors for Size-Selective Capture of CO<sub>2</sub> from CH<sub>4</sub> and N<sub>2</sub>. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, 4 fev. 2019. v. 7, n. 3, p. 3138–3144. Disponível em:

<<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acssuschemeng.8b04916>>.

YOSHIOKA, Y.; HIGASHISAKA, K.; TSUTSUMI, Y. Biocompatibility of Nanomaterials. [S.l.]: [s.n.], 2016, p. 185–199.

YUAN, G., WAHLQVIST, M. L., HE, G., YANG, M., LI, D. Natural products and anti-inflammatory activity. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, 2006. v. 15, n. 2, p. 143–152.

ZHANG, D. *et al.* Humidity Sensing Properties of Metal Organic Framework-Derived Hollow Ball-Like TiO<sub>2</sub> Coated QCM Sensor. **IEEE Sensors Journal**, 15 abr. 2019. v. 19, n. 8, p. 2909–2915. Disponível em: <<https://ieeexplore.ieee.org/document/8600353/>>.

ZHANG, Q. *et al.* Aptamer-modified magnetic metal-organic framework MIL-101 for highly efficient and selective enrichment of ochratoxin A. **Journal of Separation Science**, 11 dez. 2018. p. jssc.201800840. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jssc.201800840>>.

ZHANG, Yanmei *et al.* Ag/H-ZIF-8 nanocomposite as an effective antibacterial agent against pathogenic bacteria. **Nanomaterials**, 2019. v. 9, n. 11.

ZHENG, M. *et al.* One-Step Synthesis of Nanoscale Zeolitic Imidazolate Frameworks with High Curcumin Loading for Treatment of Cervical Cancer. **ACS Applied Materials & Interfaces**, 14 out. 2015. v. 7, n. 40, p. 22181–22187. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsami.5b04315>>.

ZHU, Min *et al.* A molybdenum disulfide and 2D metal-organic framework nanocomposite for improved electrocatalytic hydrogen evolution reaction. **Materials Letters**, mar. 2019. v. 239, p. 155–158. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167577X18320767>>.

ZHUANG, J. *et al.* Optimized Metal–Organic-Framework Nanospheres for Drug Delivery: Evaluation of Small-Molecule Encapsulation. **ACS Nano**, 25 mar. 2014. v. 8, n. 3, p. 2812–2819. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/nn406590q>>.

## ANEXOS

## Anexo 1 – Artigo publicado em revista A3

EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS  
<https://doi.org/10.1080/13543776.2021.1924149>



REVIEW



## Metal organic frameworks (MOFs) with therapeutic and biomedical applications: a patent review

José Marcos Teixeira de Alencar Filho <sup>a</sup>, Pedrita Alves Sampaio<sup>a</sup>, Iure Silva de Carvalho<sup>a</sup>, Ademar Rocha da Silva<sup>b</sup>, Emanuella Chiara Valença Pereira<sup>a</sup>, Isabela Araujo e Amariz<sup>a</sup>, Rodolfo Hideki Vicente Nishimura<sup>a</sup>, Edigênia Cavalcante da Cruz Araújo <sup>c</sup>, Pedro José Rolim-Neto <sup>d</sup> and Larissa Araújo Rolim<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Central de Análises de Fármacos, Medicamentos E Alimentos, Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina-PE, Brasil; <sup>b</sup>Faculdade Irecê, Irecê-BA, Brasil; <sup>c</sup>Núcleo de Estudos E Pesquisas de Plantas Mediciniais, Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina-PE, Brasil; <sup>d</sup>Laboratório de Tecnologia de Medicamentos, Universidade Federal de Pernambuco, Recife-PE, Brasil

### ABSTRACT

**Introduction:** Metal organic frameworks (MOFs) are a recent group of nano porous materials with exceptional physical properties, such as large surface areas, high pore volumes, low densities and well-defined pores. This type of material has been used frequently for biomedical and therapeutic applications, such as drug delivery systems and theranostic materials.

**Areas covered:** In this review, the authors searched for patents filed in the last 10 years, found in different databases, related to the therapeutic or biomedical application of MOFs for use in different health fields. The possibility of these new materials becoming new therapeutic possibilities available to the population was emphasized.

**Expert opinion:** The advances in research with MOFs have grown in the last 10 years and with that many possibilities for their applications have emerged in several areas, especially biomedical. The possibility of using these materials in drug delivery systems is the most common form of possibility of use in the health area, mainly due to easy obtaining and high reproducibility, which are seen very positively by the drug development technology sector.

### ARTICLE HISTORY

Received 6 December 2020  
 Accepted 27 April 2021

### KEYWORDS

Antineoplastic agents;  
 biomedical technology;  
 materials science; metal  
 organic frameworks;  
 theranostic nanomedicine

### 1. Introduction

Metal Organic Frameworks (MOFs) are known as porous coordination polymers and their structures are formed by organic binders (linker) with metallic ions (agglomerates) such as copper, zinc, iron, titanium, molybdenum, nickel, magnesium, manganese, among so many others (Figure 1). Linkers are also known as 'building blocks' and provide control over the chemical functionality, form, pore size and particle morphology of MOFs [1–3]. This type of material can be obtained by different methods of synthesis such as slow diffusion, hydrothermal (thermal solvo), electrochemistry, chemical mechanic, microwave and ultrasound [4–6].

The type of linker and the MOF formation process largely determine its properties, such as crystallinity, thermal and chemical stability, and intrinsic biodegradability [7,8]. One of the main characteristics of MOFs is the versatility of pore size, where we can find materials ranging from microporous to macroporous, as well as their large surface area (from 1,000 to 10,000 m<sup>2</sup>/g). These characteristics have corroborated for its use in several fields of science [3].

The term MOF was first introduced by Yaghi *et al.* (1999) and since then several researches have shown both the great diversity of structures and their applications. This was another reason why, in 2017, more than 20,000 types of MOFs had already been synthesized and characterized with the most

diverse applications [9,10]. One of the areas that holds the main and most researched applications of MOFs is the industrial, including energy storage and/or conversion (supercapacitors, lithium batteries, electrocatalysis and photocatalysis) and gas separation [10].

Biomedicine and pharmaceutical sciences are other examples of areas with several possibilities for applications of MOFs, being used as biosensors (of DNA and RNA), fluorescent composites, enzyme composites, contrasting agents to obtain bio images or in the application drug delivery systems. These applications are related to the fact that MOFs have good biodegradability and compatibility with different substances and materials, as well as with biological systems [9,11,12].

It is notable the great number of published papers with the most diverse possibilities of using MOF in several areas, both original and review works, however, until now, there has been no patent review showing the possibilities of applying MOFs in therapy. Thus, this work brings, for the first time in the scientific literature, a patent review relating MOF materials with their possibilities of therapeutic and biomedical uses.

### 2. MOFs with therapeutic or biomedical applications

The patent review presented here was conducted through a search in specialized databases, such as Espacenet, PATENTSCOPE, INPI, LATIPAT and Lens, in April 2020. The

CONTACT Larissa Araújo Rolim [larissa.rolim@univasf.edu.br](mailto:larissa.rolim@univasf.edu.br) Avenida José de Sá Maniçoba, SN, Petrolina-PE, Brasil  
 © 2021 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

## Anexo 2 – Comprovante de submissão de artigo em revista A2



José Marcos Teixeira de Alencar Filho <ze.marcos.alencar@gmail.com>

### Confirm co-authorship of submission to Inorganica Chimica Acta

1 mensagem

Inorganica Chimica Acta <em@editorialmanager.com>

23 de agosto de 2021 17:43

Responder a: Inorganica Chimica Acta <support@elsevier.com>

Para: José Marcos Teixeira de Alencar Filho <ze.marcos.alencar@gmail.com>

\*This is an automated message.\*

Journal: Inorganica Chimica Acta

Title: Green synthesis and characterization of ZIF-8: a technological excipient with possibilities of application in drug delivery systems

Corresponding Author: Professor Larissa Rolim

Co-Authors: José Marcos Teixeira de Alencar Filho; Iure Silva de Carvalho; Pedrita Alves Sampaio; Emanuella

Chiara Valença Pereira; Isabela Araujo e Amariz; Ademar Rocha da Silva; Rodolfo Hideki Vicente Nishimura;

Edigênia Cavalcante da Cruz Araújo; Pedro José Rolim-Neto

Manuscript Number:

Dear José Marcos Teixeira de Alencar Filho,

The corresponding author Professor Larissa Rolim has listed you as a contributing author of the following submission via Elsevier's online submission system for Inorganica Chimica Acta.

Submission Title: Green synthesis and characterization of ZIF-8: a technological excipient with possibilities of application in drug delivery systems

Elsevier asks all authors to verify their co-authorship by confirming agreement to publish this article if it is accepted for publication.

Please read the following statement and confirm your agreement by clicking on this link:

<https://www.editorialmanager.com/ica/fl.asp?i=153690&I=3F8BTYHL>

I irrevocably authorize and grant my full consent to the corresponding author of the manuscript to: (1) enter into an exclusive publishing agreement with Elsevier on my behalf (or, if the article is to be published under a CC BY license, a non-exclusive publishing agreement), in the relevant form set out at [www.elsevier.com/copyright](http://www.elsevier.com/copyright); and (2) unless I am a US government employee, to transfer my copyright or grant an exclusive license of rights to Elsevier as part of that publishing agreement, effective on acceptance of the article for publication. If the article is a work made for hire, I am authorized to confirm this on behalf of my employer. I agree that the copyright status selected by the corresponding author for the article if it is accepted for publication shall apply and that this agreement is subject to the governing law of the country in which the journal owner is located.

If you did not co-author this submission, please contact the corresponding author directly at

[larissaraujorolim@gmail.com](mailto:larissaraujorolim@gmail.com).

Thank you,

Inorganica Chimica Acta

More information and support

FAQ: What is copyright co-author verification?

[https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a\\_id/30181/supporthub/publishing/](https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/30181/supporthub/publishing/)

You will find information relevant for you as an author on Elsevier's Author Hub: <https://www.elsevier.com/authors>

FAQ: How can I reset a forgotten password?

[https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a\\_id/28452/supporthub/publishing/](https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/28452/supporthub/publishing/)

For further assistance, please visit our customer service site: <https://service.elsevier.com/app/home/supporthub/publishing/>

Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions, and learn more about Editorial Manager via interactive tutorials. You can also talk 24/7 to our customer support team by phone and 24/7 by live chat and email

#AU\_ICA#

### Anexo 3 – Comprovante de cadastro de acesso no SISGEN



Ministério do Meio Ambiente  
**CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO**  
 SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO

Comprovante de Cadastro de Acesso  
 Cadastro nº A94E671

A atividade de acesso ao Patrimônio Genético, nos termos abaixo resumida, foi cadastrada no SisGen, em atendimento ao previsto na Lei nº 13.123/2015 e seus regulamentos.

Número do cadastro: A94E671  
 Usuário: UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO  
 CPF/CNPJ: 05.440.725/0001-14  
 Objeto do Acesso: Patrimônio Genético  
 Finalidade do Acesso: Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico

#### Espécie

*Jatropha mutabilis*

Título da Atividade: Desenvolvimento tecnológico de produtos farmacêuticos a base de vitexina extraída de *Jatropha mutabilis* (Pohl) Baill.

#### Equipe

Larissa Araújo Rolim	UNIVERSIDADE FEDERAL DO VALE DO SÃO FRANCISCO
José Marcos Teixeira de Alencar Filho	UFRPE
Hyany Andreyssa Pereira Teixeira	UNIVASF
Edigênia Cavalcante da Cruz Araújo	UNIVASF

#### Resultados Obtidos

Divulgação de resultados em meios científicos ou de comunicação

Identificação do meio onde foi divulgado: Tese de Doutorado José Marcos T. Alencar Filho

Data do Cadastro: 11/03/2021 09:23:50

Situação do Cadastro: Concluído

Conselho de Gestão do Patrimônio Genético  
 Situação cadastral conforme consulta ao SisGen em 9:24 de 11/03/2021.



SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO  
 DO PATRIMÔNIO GENÉTICO  
 E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL  
 ASSOCIADO - SISGEN