



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ANALÍTICA E FÍSICO-QUÍMICA**  
**QUÍMICA BACHARELADO**

**PABLO ABREU ALVES**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MOFs PARA APLICAÇÃO BIOMÉDICA**

**FORTALEZA**

**2019**

## SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MOFs PARA APLICAÇÃO BIOMÉDICA

Trabalho de conclusão de curso apresentada à Graduação em Química Bacharelado da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Química. Área de concentração: Química de Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Pierre Basílio Almeida Fechine.

Coorientador: Prof. Dr. Dráulio Sales da Silva

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Universidade Federal do Ceará

Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

A481s Alves, Pablo Abreu.

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MOFs PARA APLICAÇÃO BIOMÉDICA / Pablo Abreu Alves. – 2020.  
59 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, , Fortaleza, 2020.

Orientação: Prof. Dr. Pierre Basílio Almeida Fechine.

Coorientação: Prof. Dr. Dráulio Sales da Silva.

1. Materiais. 2. Polímeros de coordenação. 3. Liberação controlada de Fármaco. I. Título.

---

## SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MOFs PARA APLICAÇÃO BIOMÉDICA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à graduação em Química Bacharelado da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Química. Área de concentração: Química dos materiais.

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

### BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Pierre Basílio Almeida Fechine  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof. Dr. Draulio Sales da Silva  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Mr. Antônio Alvernes Carneiro Cruz  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Aos meus pais, Cristina e José.

## AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Educação Tutorial (PET) do curso de química da UFC, por possibilitar a aquisição de experiência dentro da pesquisa, ensino e extensão, além de suporte financeiro e psicológico.

Ao Prof. Dr. Pierre Basílio Almeida Fachine, por permitir a realização da minha pesquisa e pela orientação.

Ao Prof. Dr. Draulio Sales da Silva, pela orientação no laboratório e pelo direcionamento do TCC.

Aos professores participantes da banca examinadora: Dr. Pierre Basílio Almeida Fachine, Dr. Draulio Sales da Silva e Mr. Antônio Alvernes Carneiro Cruz pelo tempo pelas valiosas colaborações e sugestões.

Aos meus pais pelo apoio financeiro e emocional.

À minha namorada, Luzia, pelo apoio durante a graduação e pelas dicas de escrita e revisão.

“O importante não é vencer todos os dias, mas lutar sempre – Waldemar Valle Martins”

## RESUMO

A utilização de MOFs como estruturas de revestimento de fármacos para liberação controlada pode ter grandes vantagens, já que essas estruturas híbridas possuem sítios ativos seletivos e estrutura cristalina porosa com grande faixa de variação para diferentes aplicações, além do centro metálico, que pode ser utilizado para marcação biológica. A Sinvastatina é um fármaco que está dentro da classe das estatinas, sendo utilizado para redução do colesterol e produção de proteínas morfogenéticas dos ossos (estimulam a reestruturação óssea), que é uma função desejada para o tratamento periodontal e pode ser otimizada com a liberação controlada do fármaco no organismo, já que esse tratamento é de longa duração, o que varia de acordo com a gravidade do paciente. O objetivo do trabalho é sintetizar de diferentes MOFs e realizar junção de uma delas com um fármaco (Sinvastatina) para posterior caracterização das estruturas e realização de testes biológicos. A síntese das ZIF's realizou-se por uma metodologia única, que se inicia com a mistura dos reagentes (sal inorgânico e ligante orgânico), procede com a agitação mecânica através de barra magnética por uma hora e termina com a secagem e armazenamento da amostra. A SV foi isolada de comprimidos comerciais, tratada com metanol e submetida à centrifugação com posterior secagem e armazenamento. A junção entre a ZIF e a SV ocorreu através de uma metodologia similar à da síntese da ZIF, com a diferença de que a agitação ocorreu em 24h e 72h. A caracterização das amostras isoladas e da mistura resultante da agitação em 24 e 72h ocorreu através dos métodos de Difração de raios-X (DRX), Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier, Espectroscopia UV/visível, Termogravimetria (TG) e Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC). Os resultados indicam a presença de estruturas cristalinas condizentes com os padrões, a ausência de processos e interações destrutivas, a formação de picos referentes aos compostos que supostamente estariam presentes e uma possível interação interestrutural, devido a formação de novas faixas de degradação térmica.

**Palavras-chave:** Materiais. Polímeros de coordenação. Liberação controlada de Fármaco.

## ABSTRACT

The use of MOFs as controlled release drug coating structures can have great advantages as these hybrid structures have selective active sites and porous crystalline structure with wide range for different applications besides the metallic center which can be used for biological marking. Simvastatin is a statin class drug that is used to lower cholesterol and produce bone morphogenetic proteins (stimulate bone restructuring), which is a desired function for periodontal treatment and can be optimized with controlled release of the drug in the body, since this treatment is long lasting, which varies according to the severity of the patient. The objective of this work is to synthesize different MOFs and to combine one of them with a drug (Simvastatin) for later characterization of the structures and biological tests. The synthesis of the ZIF's was carried out by a unique methodology, which begins with the mixing of the reagents (inorganic salt and organic binder), proceeds with mechanical stirring through magnetic bar for one hour and ends with drying and storage of the sample. SV was isolated from commercial tablets, treated with methanol and centrifuged with subsequent drying and storage. The junction between the ZIF and the SV occurred through a methodology similar to that of the synthesis of the ZIF, except that the agitation occurred at 24h and 72h. The characterization of the isolated samples and the mixture resulting from 24 and 72h agitation was performed by X-ray Diffraction (XRD), Fourier Transform Infrared Spectroscopy, UV / Visible Spectroscopy, Thermogravimetry (TG) and Differential Scan Calorimetry (DSC). The results indicate the presence of crystalline structures consistent with the patterns, the absence of destructive processes and interactions, the formation of bands related to the compounds that were supposed to be present and a possible inter-structural interaction due to the formation of new thermal degradation bands.

**Keywords:** Materials. Coordinating polymers. Controlled release of drug.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação de diversos tipos de poros em um material.....	19
Figura 2: Representação da estrutura padrão de uma zeólita. ....	21
Figura 3: Meios de síntese de zeólitas hierárquicas .....	21
Figura 4: Representação da agregação dos coloides no processo sol-gel.....	23
Figura 5: (a) haste-roda (paddle-wheel) binuclear, (b) ampulheta trinuclear, (c) prisma trinuclear, (d) cubóide tetranuclear, (e) octaedro tetranuclear. ....	24
Figura 6: Algumas rotas de síntese de MOFs. ....	25
Figura 7: Representação da síntese líquido-líquido do Ni-pPDA MOF. ....	27
Figura 8: Representação tridimensional do ZIF-8 (centro), ZIF-4 (esquerda) e ZIF-67 (direita). .....	28
Figura 9: Esquema de Hidrólise parcial de uma unidade estrutural da ZIF-8.....	29
Figura 10: Estruturas do ligante quinazolina com um heteroátomo. Cabeça-cabeça à esquerda e cabeça-cauda à direita. ....	32
Figura 11: Estrutura da Sinvastatina.....	33
Figura 12: Difratoograma obtido do ZIF-4 em Metanol. ....	40
Figura 13: Difratoograma obtido do ZIF-8. ....	42
Figura 14: Difratoograma obtido do ZIF-67. ....	44
Figura 15: Comparativo da SV com o referencial. ....	45
Figura 16: Difratoograma de raios-X da SV, ZIF-4, SVZ24 e SVZ72.....	45
Figura 17: Espectro de infravermelho da ZIF-4. ....	47
Figura 18: Espectro de infravermelho da ZIF-8. ....	48
Figura 19: Espectro de infravermelho da ZIF-67. ....	49
Figura 20: Curvas de FTIR para SV, ZIF-4, SVZ24 e SVZ72. ....	50
Figura 21: Análise de UV-VIS da Sinvastatina. ....	51
Figura 22: Curvas de TG para SV, ZIF-4, SVZ24 e SVZ72.....	52
Figura 23: Curvas de DSC para SV, ZIF-4, SVZ24 e SVZ72. ....	54

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: Tamanho padrão de cada tipo de poro segundo a IUPAC.....	20
Tabela 2: Parâmetros cristalográficos para o comparativo do ZIF-4.....	41
Tabela 3: Parâmetros cristalográficos para o comparativo do ZIF-8.....	43
Tabela 4: Parâmetros cristalográficos para o comparativo do ZIF-67.....	43
Tabela 5: Valores de FFV.....	53

**LISTA DE QUADROS**

Quadro 1: Classes de compostos híbridos. ....	22
Quadro 2: Algumas aplicações de polímeros. ....	31

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

UFC	Universidade Federal do Ceará
MOF	<i>Metal Organic Framework</i>
ZIF	<i>Zeolitic-imidazolate Frameworks</i>
STY	<i>Space-time yields</i>
CSD	<i>Cambridge Structural Database</i>
CAS	<i>Chemical Abstract Service</i>
COD	<i>Crystallography Open Database</i>
ICDD	<i>The International Centre for Diffraction Data</i>
SV	Sinvastatina
SVZ24h	Mistura de Sinvastatina com ZIF-4 em 24 horas de agitação
SVZ72h	Mistura de Sinvastatina com ZIF-4 em 72 horas de agitação

**LISTA DE SÍMBOLOS**

\$	Dólar
%	Porcentagem
£	Libra
¥	Iene
€	Euro
§	Seção
©	Copyright
®	Marca Registrada

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 OBJETIVOS .....	18
2.1 Objetivo Geral .....	18
2.2 Objetivos específicos.....	18
3 REFERÊNCIAL TEÓRICO .....	19
3.1 Materiais porosos.....	19
3.1.1 Zeólitas .....	20
3.2 Híbridos Orgânico-Inorgânicos .....	22
3.3 <i>Metal Organic Framework (MOF)</i> .....	24
3.3.1 <i>Zeolitic-imidazolate Frameworks (ZIF)</i> .....	28
3.4 Materiais e biocompatibilidade (possível aplicação de MOFs) .....	29
3.5 Sinvastatina (SV) .....	32
4 MATERIAIS E MÉTODOS .....	34
4.1 Materiais .....	34
4.1.1 ZIF-4.....	34
4.1.2 ZIF-8.....	34
4.1.3 ZIF-67.....	34
4.1.4 Sinvastatina .....	35
4.2 Metodologias .....	36
4.2.1 Síntese da ZIF-4 .....	36
4.2.2 Síntese da ZIF-8 .....	36
4.2.3 Síntese da ZIF-67 .....	36
4.2.4 Obtenção da Sinvastatina e produção de soluções .....	36
4.2.5 Sinvastatina com ZIF 4.....	37
4.2.6 Análise por difração de raios-X .....	37
4.2.7 Análise de Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier .....	37
4.2.8 Análise por UV-VIS .....	38
4.2.9 Análise de TG/DSC.....	39
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	40
5.1 Análise por difração de raios X .....	40
5.1.1 ZIF-4.....	40
5.1.2 ZIF-8.....	41
5.1.3 ZIF-67.....	43

5.1.3 <i>Sinvastatina com ZIF-4</i> .....	44
5.2 Análise por FTIR .....	46
5.2.1 <i>ZIF-4</i> .....	46
5.2.2 <i>ZIF-8</i> .....	47
5.2.3 <i>ZIF-67</i> .....	48
5.2.4 <i>Sinvastatina pura e SV+ZIF 4</i> .....	49
5.3 Análise por UV-VIS .....	50
5.3.1 <i>Sinvastatina pura em Acetonitrila</i> .....	50
5.3 Análise por TG/DSC .....	51
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>55</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>56</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As ciências dos materiais estão sempre em busca do desenvolvimento de materiais cada vez mais sofisticados e aprimorados para os mais diversos fins, desde o ambiente industrial e o desenvolvimento de tecnologias eletrônicas, passando pela área da biomedicina até o ambiente escolar. Essa busca leva em consideração a manipulação das propriedades dos materiais, como resistência mecânica e elétrica (HOFMANN et al., 2018).

*Metal-Organic Frameworks* (MOFs) são compostos formados por íons metálicos ou clusters coordenados a ligantes orgânicos. As MOFs, também conhecidos como redes metalorgânicas, possuem características favoráveis, como alta porosidade, elevada área superficial interna, presença de sítios coordenadamente insaturados, capacidade de incorporar funcionalidades e espécies ativas e flexibilidade, para diversos processos, o que ocorre devido à combinação do metal e da rede orgânica (MESHKAT; KALIAGUINE; RODRIGUE, 2020). Como resultante desta vasta gama de características de interesse, as MOFs acabam por possuir muitas aplicações, como purificação, separação e estocagem de gases, além de poderem ser utilizados como adsorventes, catalisadores e peneiras moleculares, que são materiais porosos para separação de substâncias através do peso molecular (TOPOLOGIES; STOCK; BISWAS, 2012).

Para um material ser considerado uma MOF, além de possuir a composição química adequada e características desejadas, a estrutura deve possuir núcleos metal-ligante organizados espacialmente de modo a formar estruturas porosas cristalinas com canais e cavidades de estrutura e forma regular (HO et al., 2020).

*Zeolitic imidazolate frameworks* (ZIFs) é uma subfamília das MOFs que tem adquirido interesse principalmente por combinar as vantagens das redes metalorgânicas com a elevada estabilidade térmica e química das zeólitas, já que as estruturas formadas possuem uma fase cristalina idêntica as das zeólitas, mas com composição química diferente (AMARANTE et al., 2016).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Sintetizar e caracterizar MOFs para possíveis aplicações com foco na área biomédica e liberação controlada de fármaco.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Utilizar rotas sintéticas já conhecidas para construir as estruturas metal-orgânicas.
- Caracterizar as estruturas através de técnicas estruturais, como difratometria de raios-X, Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier, análise termogravimétrica, e calorimetria exploratória diferencial.
- Avaliar as possibilidades de interação para liberação controlada de fármaco.
- Caracterizar as MOFs com um fármaco.

### 3 REFERÊNCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Materiais porosos

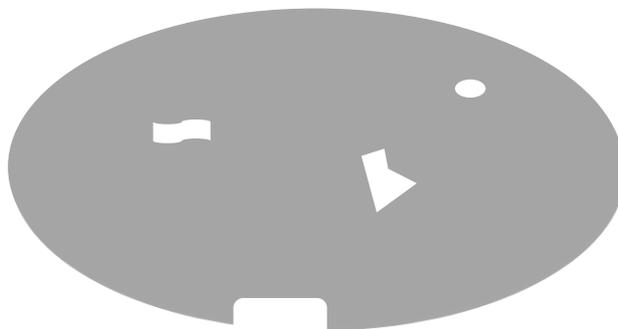
Os materiais porosos estão presentes no dia-a-dia da população como um todo, desde isopor, tijolos, pedras-pomes, carvão e filtros de água até produtos eletrônicos. Essa vasta gama de aplicações faz com que o conhecimento acerca desses materiais seja valorizado (SANTOS et al., 2016).

Todos os sólidos podem possuir certo grau de porosidade, o que influencia em suas propriedades, como condutividade elétrica, capacidade de transferência de calor, tenacidade e área superficial. Essa influência faz com que o controle da porosidade seja um fator muito potente em experimentos laboratoriais e aplicações industriais. Para haver esse controle, é necessário entender os tipos e as dinâmicas dos poros, além de conhecer as possíveis aplicações (RASHIDI et al., 2019).

Um poro pode ser definido de forma geral e abstrata como um espaço vago/interstício, mas a classificação dos tipos e formas de poros é bem ampla. Essa classificação pode ser iniciada definindo se o poro é aberto, em que o espaço vazio é acessível aos fluídos, ou fechado, na qual o interstício não tem contato direto com os fluídos, tendo apenas função estrutural (EM; CHEMISTRY; VERDE, [s.d.]).

Os poros também podem ser classificados como internos, externos, regulares e irregulares, o que pode ser visto na Figura 1. Além disso, a IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) propõe uma classificação por microporos, mesoporos e macroporos (ver Tabela 1) (SANTOS et al., 2016).

Figura 1: Representação de diversos tipos de poros em um material.



Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 1: Tamanho padrão de cada tipo de poro segundo a IUPAC

Classificação	Tamanho do poro
Microporos	Diâmetro < 2 nm
Mesoporos	2 nm < Diâmetro < 50 nm
Macroporos	Diâmetro > 50 nm

Fonte: Elaborada pelo autor com base em dados da IUPAC.

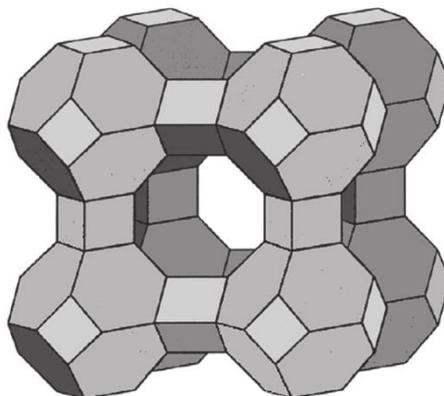
Existem diversos materiais porosos modificados para certos fins e um dos maiores destaques são os magnéticos, que podem ser utilizados em separação induzida com campo magnético e produção de calor através da aplicação de um campo alternando, otimizando os processos a longo prazo, reutilização de materiais e, conseqüentemente, os processos de adsorção em geral. O interesse nesses materiais com resposta magnética cresceu no decorrer do século 21 e várias aplicações surgiram, como adsorção de óleos, remoção de substâncias perigosas da água e captura de CO<sub>2</sub> (TAN et al., 2019).

### 3.1.1 Zeólitas

Existem compostos sólidos com porosidade alta intrínseca de sua estrutura cristalina, sendo os principais representantes as zeólitas, que se apresentam na natureza como alumino-silicatos hidratado, possuindo propriedades químicas importantes, como capacidade de troca iônica, adsorção e peneiramento molecular. Estas propriedades são influenciadas por diversos fatores, como a razão molar Si / Al e a densidade eletrônica superficial (WAQAS et al., 2019).

A estrutura cristalina das zeólitas (ver Figura 2) possui como base tetraedros de SiO<sub>4</sub> e AlO<sub>4</sub><sup>-</sup> orientados para formar canais e poros (YOLDI et al., 2019). Essa rede é bem estável e a interação íon-molecular nos poros é fraca, possibilitando assim a remoção de componentes sem comprometer a estrutura como um todo.

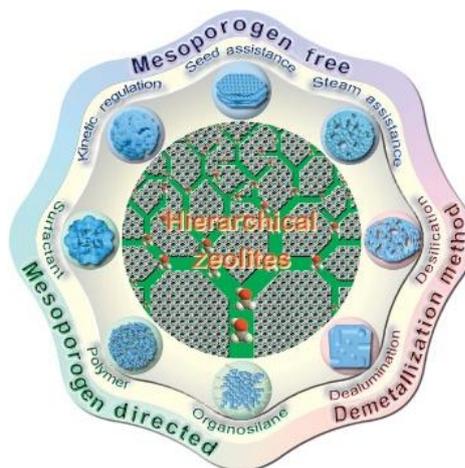
Figura 2: Representação da estrutura padrão de uma zeólita.



Fonte: Prado, Alexandre & De Farias, Robson. (2015). Introdução à Química de Materiais dos Compostos Inorgânicos. 05. 89-108.

As zeólitas são um tipo de sólido microporoso, possuindo alta seletividade e estabilidade, o que chama bastante atenção para a catálise heterogênea, em especial na indústria petroquímica. Esses poros são bastantes eficientes, mas, em certos casos, é desejável a reação de moléculas maiores com os sítios ativos da zeólita. Isso fez com que várias pesquisas se iniciassem na tentativa de criar zeólitas hierárquicas (junção de diferentes tamanhos de poros) (ver formas de síntese na Figura 3) e híbridos (BAI et al., 2019).

Figura 3: Meios de síntese de zeólitas hierárquicas



Fonte: BAI, R. et al. Creating Hierarchical Pores in Zeolite Catalysts.

### 3.2 Híbridos Orgânico-Inorgânicos

Muitas vezes o material desejado para um certo fim deve conter características que não encontradas em um único componente, fazendo com que seja necessário o uso de materiais de natureza diferente. Entre essas matérias estão os híbridos orgânicos-inorgânicos, que ganharam certo destaque no século 21 devido a sua versatilidade (MAMEDE JOSÉ; ANTÔNIO SANCHEZ DE ALMEIDA PRADO, 2005).

Os híbridos representam a junção de dois materiais de grupos distintos, funcionando como uma interface entre áreas. Esses materiais costumam ser formado por blocos de construção em que a parte inorgânica confere resistência mecânica e os componentes orgânicos funcionam como ligantes entre os blocos inorgânicos, funcionalizando a estrutura (DE et al., 2011). O uso desses materiais se iniciou na indústria têxtil, que adicionam pigmentos inorgânicos em misturas orgânicas, mas o termo híbrido orgânico-inorgânico só surgiu com a síntese dos silicatos organicamente modificados (MAMEDE JOSÉ; ANTÔNIO SANCHEZ DE ALMEIDA PRADO, 2005).

Os materiais híbridos são classificados dependendo da natureza química dos componentes isoladamente e da sinergia entre eles. A classificação geral é dividida em três classes, o que pode ser visto no Quadro 1 (DE et al., 2011).

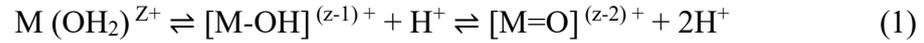
Quadro 1: Classes de compostos híbridos.

Classe	Tipo de interação entre os componentes
I	Ligações de Hidrogênio e forças dispersivas do tipo van der Waals
II	Ligações covalentes e íon-covalentes
III	Combinação de interações presentes nas classes I e II

Fonte: Autor.

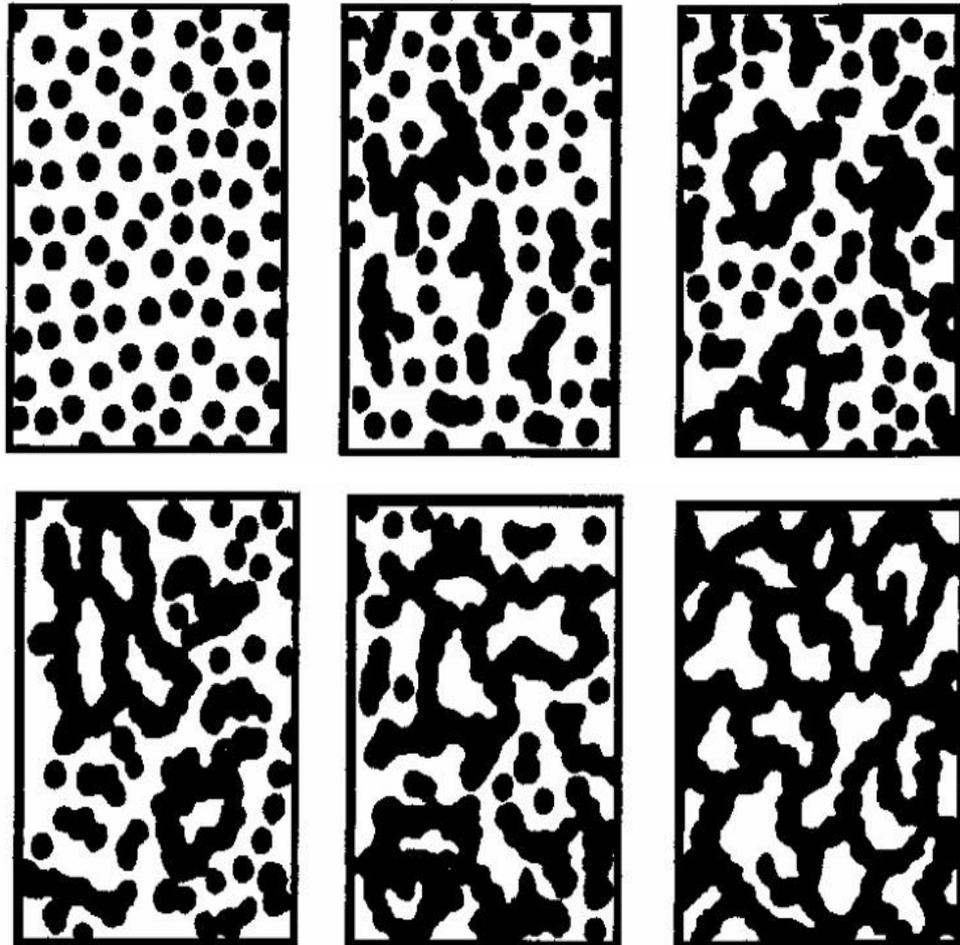
Cada classe está associada a diferentes rotas sintéticas e aplicações distintas. Entre essas rotas, a mais utilizada é o processo sol-gel, sendo o sol uma dispersão de partículas coloidais em um líquido e o gel agregado rígido de coloides ou polímeros. O material formado possui duas fases, sendo um gel de estrutura sólida preenchida com o solvente. Quando esse solvente é removido, o gel pode ser convertido em xerogel à temperatura ambiente ou em aerogel sob condições de temperatura e pressão crítica (MUNDIAL, 1950).

Durante a preparação do sol são utilizados precursores, que passam por reações de hidrólise e condensação. Esses precursores costumam ser cátions metálicos, que, quando em meio aquoso, interagem com água de solvatação através de transferência de carga, tornando a água mais ácida e conseqüentemente favorecendo a hidrólise, que está exemplificada na equação a seguir:



A condensação pode ocorrer por substituição nucleofílica (SN) ou adição, dependendo do número de coordenação do metal. A agregação dos colóides durante o processo está representada na Figura 4.

Figura 4: Representação da agregação dos colóides no processo sol-gel.



Fonte: (MUNDIAL, 1950)

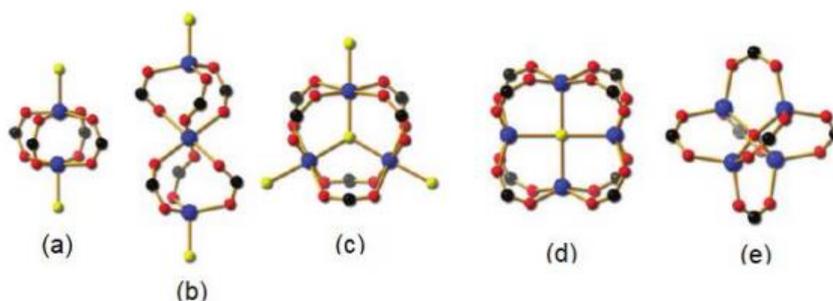
### 3.3 Metal Organic Framework (MOF)

Metal-Organic Frameworks (MOFs) são estruturas híbridas compostas por íons ou *clusters* inorgânicos em associação com moléculas orgânicas, que se arranjam de forma específica e bem definida (ROUSELL; YAGHI, 2004). As MOFs podem ser definidos como polímeros de coordenação, o que implica na presença de monômeros formando uma estrutura regular. Além dessas características citadas anteriormente, pode-se citar a presença de geometria bem definida e sítios ativos para interação com compostos orgânicos.

O grande interesse comercial e tecnológico ao redor das estruturas metalorgânicas se deve à capacidade de aliar características de silicatos mesoporosos e zeólitas microporosas, formando assim uma combinação de propriedades. A porosidade e especificidade gerada nesse processo pode ser muito útil em processos de adsorção/separação de gases, catálise e biotecnologia (AMARANTE et al., 2016).

O desenvolvimento de MOFs e a compreensão das suas potencialidades se inicia com a análise estrutural. As MOFs possuem uma estrutura complexa envolvendo nós inorgânicos e ligantes orgânicos, mas isso pode ser resumido nas chamadas unidades secundárias de repetição (*Secondary Building Units - SBUs*), que são fragmentos de coordenação e possibilitam uma análise das interações interfaciais na interfase orgânico-inorgânico, além de prever a topologia das redes porosas resultantes (MOHAMED EDDAOUDI DAVID B. MOLER; YAGHI, 2001). Existem diversas formas de unidades de construção, mas as principais estão expostas na Figura 5.

Figura 5: (a) haste-roda (paddle-wheel) binuclear, (b) ampulheta trinuclear, (c) prisma trinuclear, (d) cubóide tetranuclear, (e) octaedro tetranuclear.

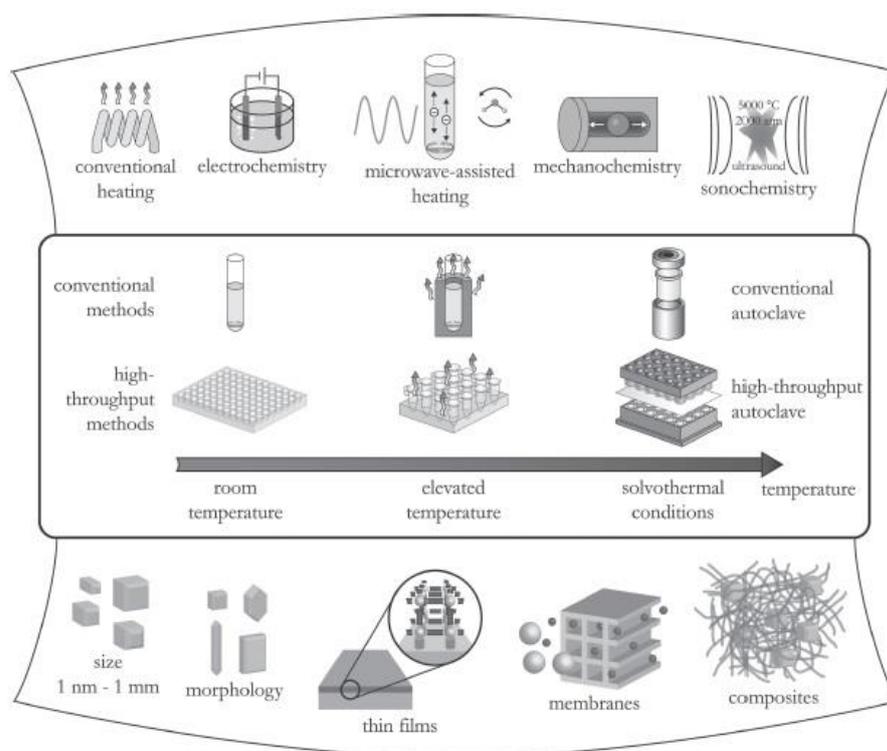


Fonte: (FERREIRA, 2018).

A nomenclatura das MOFs ainda não possui um sistema oficial, o que faz com que ela ocorra de diferentes formas, como a utilização do nome do autor ou da universidade que fomenta a pesquisa. Entre essas classes de nomenclatura, podem ser citados as ZIF (*Zeolitic-imidazolate Frameworks*), RPF (*Rare-earth Polymeric Frameworks*), IRMOF (*Isorecticular Metal–Organic Frameworks*), HKUST (Hong-Kong University of Science and Technology), MIL (*metallic-intermetallic laminate*) (FERREIRA, 2018) e ZMOF (*Zeolite-like Metal–Organic Frameworks*) (WANG et al., 2019). Dentre essas estruturas, as ZIF's chamam atenção devido à alta porosidade e estrutura similar a das zeólitas (WAQAS et al., 2019).

A síntese das MOFs de forma geral ocorre pela mistura de soluções, que precisam conter o *cluster* ou íon inorgânico e a molécula orgânica, formando o material através do alto arranjo (*self assembly*). Essa interação pode ocorrer de diferentes formas com variação dos fatores, como o aumento da temperatura, que pode ser muito útil, principalmente para íons de baixa cinética reacional, na efetividade e morfologia resultante, embora o aumento excessivo degrade as MOFs. Estas condições podem ser obtidas por reação assistida por micro-ondas, sonoquímica, eletroquímica e aquecimento convencional em chapa metálica, que é a mais utilizada, além de sínteses em temperatura ambiente, que estão se tornando mais comuns (TOPOLOGIES; STOCK; BISWAS, 2012). Algumas rotas estão indicadas na Figura 6.

Figura 6: Algumas rotas de síntese de MOFs.



Fonte: Reimpressa com permissão de (TOPOLOGIES; STOCK; BISWAS, 2012). Copyright 2011 American Chemical Society.

Algumas MOFs já foram obtidas apenas misturando as soluções em temperatura ambiente, como a ZIF-8, HKUST-1 e MOF-5, sendo a ZIF-8 o que possui a maior estabilidade térmica e química. Segundo relatos da literatura, como o de Janosch et al, a ZIF-8 é sintetizado pela junção de uma solução de nitrato de Zinco ( $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ ) com uma de metilimidazol ( $C_4H_6N_2$ ), ambas contendo Metanol como solvente, e posterior agitação. A solução resultante é centrifugada e seca até temperatura constante, resultando em um sólido branco (nanocristais de MOF). A ZIF-67, que possui estrutura e aplicações semelhantes ao do ZIF-8, é sintetizado pela mesma rota, apenas mudando os compostos do ligante, que no caso é o 2-metilimidazol, e do metal, sendo este o nitrato de Cobalto hexahidratado (AMARANTE et al., 2016).

Uma forma de otimizar as sínteses descritas anteriormente é a utilização de métodos de alta produtividade (High-throughput (HT)). A base do HT é realização automatizada de várias reações paralelas miniaturizadas para posterior análise estatística dos dados (SEO et al., 2018). Essas análises já são muito utilizadas na avaliação de biomateriais, fornecendo informações pertinentes, como biocompatibilidade, toxicidade e estabilidade em fluídos biológicos (análise em fluídos biológicos simulados)(LIU et al., 2019). A utilização dos métodos de alta produtividade permitiu o desenvolvimento de novas estruturas metalorgânicas de forma rápida e eficiente (TOPOLOGIES; STOCK; BISWAS, 2012).

A síntese de MOFs está sendo avaliada para a criação de novas rotas sintéticas, o que ocorre através da avaliação dos fatores de interesse, sinergia reacional, eficiência e quadro cinético. Dentre essas rotas estudadas, tem-se a utilização da síntese interfacial líquido-líquido, que se baseia na formação de cristais na interfase da interface entre duas soluções (uma contendo o ligante e a outra o núcleo metálico), como pode ser visto na Figura 7 (KANNANGARA; RATHNAYAKE; SONG, 2019). Dentre as aplicações desse método, Kannangara et al. desenvolveu um supercapacitor híbrido baseado em um Ni-pPDA MOF, sendo o ligante o p-phenylenediamine (pPDA), o que se enquadra como formação cristalina de cinética lenta em um sistema estacionário.

Figura 7: Representação da síntese líquido-líquido do Ni-pPDA MOF.



Fonte: (KANNANGARA; RATHNAYAKE; SONG, 2019).

A formação de cristais interfaciais em processos do tipo líquido-líquido, como foi descrito anteriormente, podem ser analisadas como uma possibilidade de manipulação estrutural para a criação de membranas ou filmes finos. O tamanho e morfologia dos cristais podem ser manipulados pelas condições reacionais. Uma das formas de otimizar a nucleação é pelo uso de aditivos, como polímeros e agentes sequestrantes capazes de retirar moléculas bloqueadoras e impurezas em geral, já que esses materiais indesejados podem dificultar mecanicamente e quimicamente a interação entre os compostos de interesse (TOPOLOGIES; STOCK; BISWAS, 2012).

A produção em larga escala de MOFs ainda não foi alcançada e alguns fatores devem ser otimizados para a sua ocorrência, como custo dos reagentes, formação de intermediários, métodos de remoção de poluentes, disponibilidade de equipamentos, tempo reacional, energia gasta no processo, rendimento reacional, temperatura, pressão e condições de manuseio (HOLLIDAY; SMITH, 2014). Uma forma de resumir a eficiência da síntese é utilizando o valor de STY (*space-time yields*), que é dado na unidade de  $\text{Kg m}^{-3} \text{s}^{-1}$  e pode ser interpretado como a massa de produto formado por tempo e volume reacional. Podem ser citados materiais cuja a síntese possui um bom valor de STY, como MOF-5, MIL-53, HKUST-1, ZIF-8 e MIL-100 (TOPOLOGIES; STOCK; BISWAS, 2012).

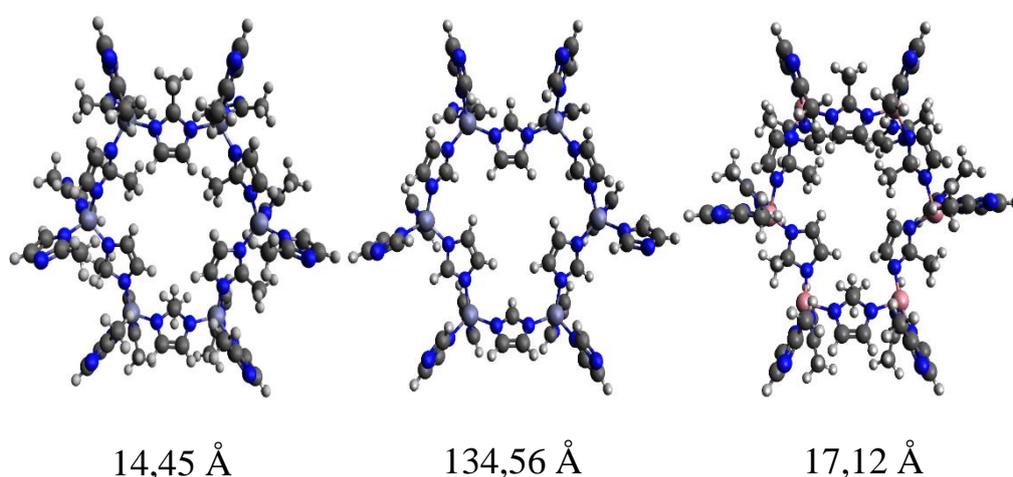
A análise das possíveis MOFs sintetizadas costuma utilizar as técnicas de Difração de Raios X (DRX), Espectroscopia de Infravermelho (FTIR) e Fisissorção de Nitrogênio (BET/BJH), que analisam certas propriedades estruturais, como estruturas cristalinas; tamanho e número de poros; grupos funcionais presentes; área superficial total e ativa (TAN et al., 2019).

### 3.3.1 Zeolitic-imidazolate Frameworks (ZIF)

Como já foi dito anteriormente, as ZIF's se baseiam em estruturas regulares extremamente porosas equiparáveis às zeólitas. Elas são formados, de forma geral, por Cobalto, Níquel e Zinco ligados a grupos N de Imidazolatos, produzindo assim a estrutura cristalina, que possui ângulo de ligação próximo a das zeólitas, que é de  $145^\circ$  (AMARANTE et al., 2016).

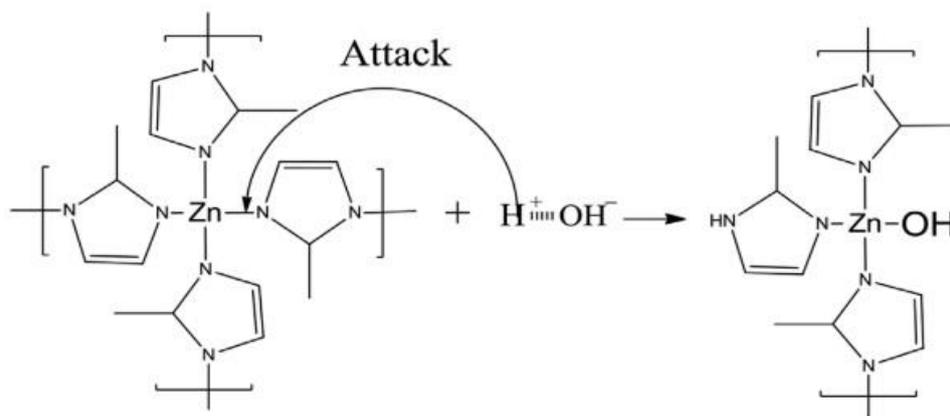
Dentre esses compostos zeolíticos, a ZIF-8 ( $\text{Zn}(\text{mim})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , mim = 2-metilimidazol) possui elevada área superficial ( $1400 \text{ m}^2/\text{g}$ ), grande estabilidade térmica ( $420^\circ\text{C}$ ) e poros com grande diâmetro, aproximadamente  $11 \text{ \AA}$  (TOPOLOGIES; STOCK; BISWAS, 2012). Essas características são muito importantes, levando-se em consideração a baixa estabilidade térmica das MOFs em geral quando comparadas com as zeólitas. Uma aproximação de uma estrutura da ZIF-8 está exposta na Figura 8, assim como a reação de hidrólise em um monômero está descrita na Figura 9.

Figura 8: Representação tridimensional do ZIF-8 (centro), ZIF-4 (esquerda) e ZIF-67 (direita).



Fonte: Retirado do Chemtube 3D. ZIF-8 < <https://www.chemtube3d.com/mof-zif8/>>.

Figura 9: Esquema de Hidrólise parcial de uma unidade estrutural da ZIF-8.



Fonte: (ZHANG et al., 2019a)

### 3.4 Materiais e biocompatibilidade (possível aplicação de MOFs)

A biocompatibilidade é um dos fatores mais importantes quando se pensa em aplicações biomédicas. Ela pode ser definida como a habilidade de um composto de realizar sua função programada sem agredir o meio biológico ou a homeostase. Os materiais que necessitam de uma boa biocompatibilidade são os biomateriais, que podem ser definidos como qualquer composto modificável para implementação, substituição ou auxílio de processos e órgãos de organismos vivos (HOOP et al., 2018).

A biocompatibilidade é analisada através da interação do material com as células humanas, o que, por sua vez, necessita de características estruturais específicas, como resistência a diferentes meios biológicos, propriedades superficiais e hidrofobicidade regulada. A análise laboratorial pode ser feita, na ordem sequencial, em fluido biológico simulado, cultura celular, implante animal e ingestão fisiológica, além dos testes teóricos (“Biocompatibility characteristics of the metal organic framework ZIF-8 fortherapeutical applications.pdf”, [s.d.]).

Os implantes de biomateriais em regiões ósseas dependem não só das características do material utilizado, mas do meio biológico e da aplicação requerida. Por conta desses diversos fatores, pode ser mais interessante a utilização de um material que interaja com o osso fraturado (bioativo), de forma a promover a recuperação do organismo ao mesmo tempo que assume a função mecânica do osso substituído. No caso de implantes

ósseos totais, a principal característica biocompatível desejada é a capacidade de minimizar a liberação de partículas de desgaste mecânico e corrosão (WILLIAMS, 2008).

Dentro das aplicações de materiais biocompatíveis, os metais são muito utilizados, já que apresentam alta resistência à fadiga, resistência à fluência, tenacidade e resistência ao desgaste. O ponto negativo da utilização de metais é o cuidado em relação a interação com o meio biológico, que pode considerar o material como um corpo estranho, e deve levar em consideração a taxa de liberação de íons. Essa taxa é controlada através da formação de camadas de passivação, que são produzidas através da formação de óxidos do metal. A camada de óxido metálico é degradada pelo meio e novos óxidos são formados para regenerar a barreira, o que indica a importância de um bom tempo de repassivação (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015).

Diferentemente dos metais, os materiais poliméricos são facilmente aceitos pelo organismo, mas possuem menor resistência mecânica e à degradação, necessitando de um equilíbrio complexo entre as suas propriedades, que são um reflexo da composição monomérica. Os monômeros são as unidades de repetição que formam os polímeros e interagem entre si através de ligações covalentes, mas a cadeia de forma tridimensional pode apresentar interação em macroescala na forma de ligações de Hidrogênio e Van der Waals.

Os polímeros também possuem características desejáveis além da compatibilidade biológica, como a facilidade de modificação da sua forma, obtenção branda, seja por meio natural ou sintético, e grande gama de modificações possíveis na sua estrutura, o que pode ocorrer inclusive com a utilização de mais de um tipo de monômero dentro de uma mesma unidade de repetição (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015). Algumas aplicações para diferentes polímeros estão expostas na Quadro 2.

Quadro 2: Algumas aplicações de polímeros.

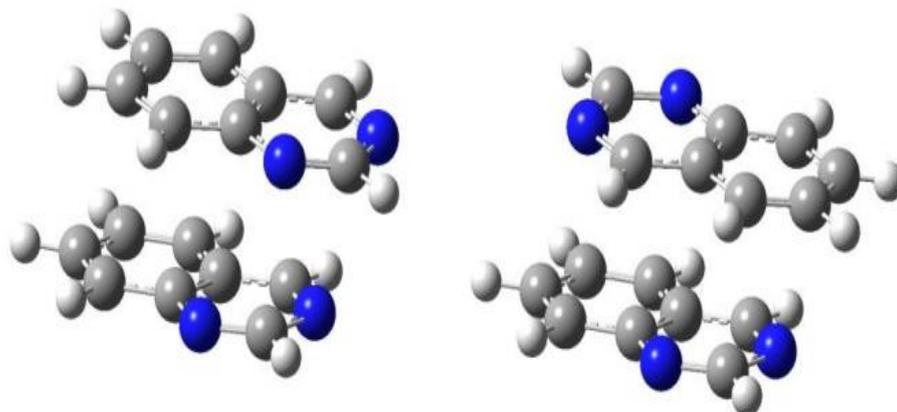
<b>Polímero</b>	<b>Aplicação</b>
Polietileno (PE)	Tubos de drenagem e cateteres
Polipropileno (PP)	Suturas e reparo de hérnias
Poli (tereftalato de etileno) (PET)	Enxertos vasculares, reconstrução de ligamento e fixação de implantes
PLGA	Suturas e suporte para crescimento célula
Poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL)	Dispositivo para liberação de drogas e suporte para crescimento celular
Poli (cloreto de vinila) (PVC)	Sacos para armazenamento de sangue
Poli(dimetilsiloxano) (PDMS)	Suporte para crescimento celular
Poli(2-hidroxietilmetacrilato) (poli (HEMA))	Lentes de contato
Ácido hialurônico	Carreador de células, substituto de fluido sinovial
Quitosana	Curativos, suporte para crescimento celular e dispositivo para liberação de drogas

Fonte: (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015).

Assim como uma vasta gama de materiais, as MOFs podem ser utilizadas como biomateriais, seja na inibição da corrosão e implementação de características bioativas em implantes (LIU et al., 2019) ou no carreamento de fármacos (VINÍCIUS et al., 2012).

A interação da MOF com um fármaco ocorre através de mecanismos que ainda não são totalmente conhecidos, mas estudos apontam a importância da interação eletrostática, influência da polaridade do solvente e porosidade, além da possível formação de empacotamento  $\pi$ - $\pi$  (“MOF FARMACO.pdf”, [s.d.]). A formação de empilhamento é um processo físico de polarização da nuvem eletrônica entre os elétrons  $\pi$  de um anel com outro composto, que pode ser um íon de carga oposta, e formação de estruturas tridimensionais do tipo cabeça-cabeça ou cabeça-cauda (em paralelo ou perpendicular), como pode ser visto na Figura 10 (CARVALHO; CURTI, 2011).

Figura 10: Estruturas do ligante quinazolina com um heteroátomo. Cabeça-cabeça à esquerda e cabeça-cauda à direita.



Fonte: (CARVALHO; CURTI, 2011).

As MOFs também podem ser utilizadas em indústrias que utilizam enzimas. As enzimas possuem alta atividade, seletividade, biocompatibilidade, biodegradabilidade, estabilidade química e potência catalítica. Mesmo com todos estes benefícios, as enzimas, em escala industrial, têm baixa taxa de reutilização e estabilidade para armazenamento e transporte (NADAR; RATHOD, 2018).

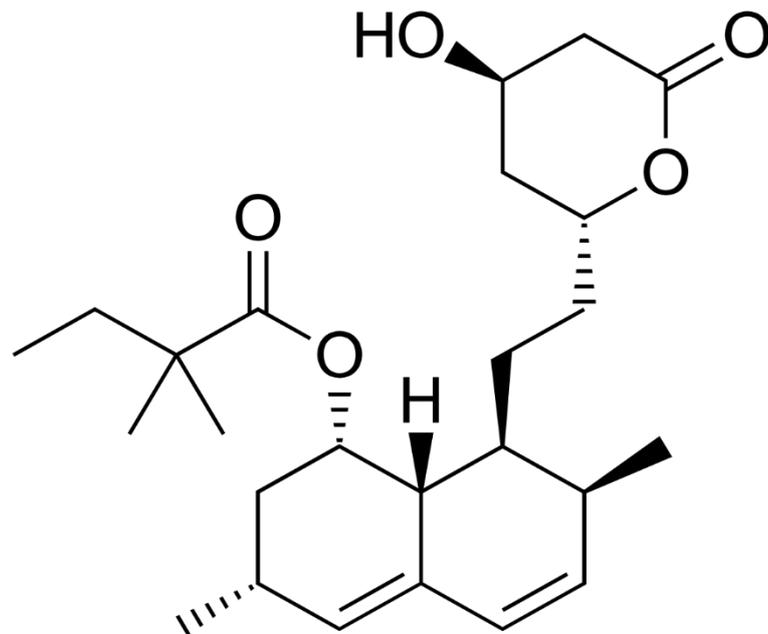
O estado sólido das enzimas pode ser mantido através da imobilização, o que contorna os problemas industriais com a diminuição das chances de desnaturação por aquecimento, solventes e contaminantes. A Sílica é o material mais utilizado nas plataformas de imobilização, mas a taxa de lixiviação na troca de enzimas é elevada. Uma alternativa para a sílica é a utilização de plataformas de MOF com híbridos de cristais nanoflores (NADAR; RATHOD, 2018).

### 3.5 Sinvastatina (SV)

A Sinvastatina é um antilipêmico, de fórmula molecular  $C_{25}H_{38}O_5$  (fórmula estrutural presente na Figura 11), e uma estatina, assim como a Atorvastatina, sendo assim uma inibidora competitiva do 3-hidroxi-2-metil-glutaril coenzima A redutase (HMG- CoA). Este fármaco é amplamente utilizado em medicamentos de diminuição do colesterol e na produção de proteínas morfogenéticas do osso, o que pode ser aplicado no tratamento da arteriosclerose e Hiperlipidemia (ELAVARASU; SUTHANTHIRAN; NAVEEN, 2012).

A SV pode ser utilizada na formação óssea durante o tratamento de Terapia Periodontal. Essa aplicação tem como requisito uma ação local, o que indica a possibilidade de utilização de um carreador (CHAVES, 2015).

Figura 11: Estrutura da Sinvastatina.



Fonte: (CHAVES, 2015).

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Materiais

#### 4.1.1 ZIF-4

- 1,4739g de  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
- 3,42486g de Imidazol
- 200mL de Metanol
- Agitador magnético
- Centrífuga com no mínimo 3000 rpm
- Béquer de 100mL
- Béquer de 200mL
- Estufa
- Tubo de falcon
- Vidro de relógio

#### 4.1.2 ZIF-8

- 0,5067g de  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
- 1,0045g de 2-Metilimidazol
- 80mL de Metanol
- Agitador magnético
- Centrífuga com no mínimo 3000 rpm
- Béquer de 100mL
- Estufa
- Tubo de falcon
- Vidro de relógio

#### 4.1.3 ZIF-67

- 1,0236g de  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
- 1,9854g de 2-Metilimidazol
- 160mL de Metanol
- Agitador magnético
- Centrífuga com no mínimo 3000 rpm

- Béquer de 80mL
- Béquer de 200mL
- Estufa
- Tubo de falcon
- Vidro de relógio

#### ***4.1.4 Sinvastatina***

- 10 cápsulas comerciais de Sinvastatina (40 mg)
- Almofariz
- Pistilo
- Acetonitrila
- Estufa
- Vidro de relógio
- Micropipeta
- Béquer de 10mL

## 4.2 Metodologias

A escolha das ZIFs (8,67 e 4) ocorreu devido a abrangência de trabalhos na literatura, facilidade de síntese, que ocorre a temperatura ambiente, e estabilidade térmica e química elevada, quando se leva em consideração outras MOFs.

### 4.2.1 Síntese da ZIF-4

Foram preparadas duas soluções, sendo uma de 1,4739g de  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  em 100mL de Metanol e a outra de 3,2486g de Imidazol em 100mL de Metanol.

As duas soluções foram misturas, de forma a obter um líquido de aspecto leitoso, e mantidas sob agitação constante em um agitador magnético durante uma hora. Após esse período, a solução resultante foi levada para a centrífuga, onde ocorreu uma agitação a 3000rpm durante 3 minutos.

O produto resultante da centrifugação, que é um sólido esbranquiçado, foi separado do sobrenadante e levados para a estufa, onde ficaram sob aquecimento até peso constante (aproximadamente 30 minutos).

### 4.2.2 Síntese da ZIF-8

Misturou-se uma solução de 1,002g de 2-metilimidazol em 40mL de Metanol e uma de 0,5067g de  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  também em 40mL de Metanol. A agitação mecânica da solução resultante durou uma hora e a centrifugação ocorreu em 3000rpm por 10 minutos.

### 4.2.3 Síntese da ZIF-67

Uma solução de 1,9854g de 2-metilimidazol em 80mL de Metanol foi misturada sob agitação magnética com uma solução de 1,0236g de  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . A centrifugação e o aquecimento ocorreram da mesma forma que foi relatada com a ZIF-8.

### 4.2.4 Obtenção da Sinvastatina e produção de soluções

10 cápsulas de Sinvastatina (SV) comercial®, obtidas em farmácia, foram maceradas em almofariz com o auxílio de um pistilo pequeno. O pó resultante foi tratado com acetonitrila, de forma a separar o fármaco dos outros componentes presentes. O resultante da filtração é a solução contendo a SV, que passa por centrifugação e separação do precipitado.

Foi feita uma solução inicial  $5\text{mols.L}^{-1}$  ( $1000\ \mu\text{g.mL}^{-1}$ ) com 10mg da SV sintetizada e 100mL de acetonitrila. A partir da solução inicial, foram realizadas diluições, de forma a produzir soluções em diferentes concentrações. As soluções realizadas foram de

2 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 4  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 6  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 8  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 10  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 12  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 14  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , 16  $\mu\text{g.mL}^{-1}$  e 18  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ .

#### **4.2.5 Sinvastatina com ZIF 4**

O precipitado de SV foi aquecido até peso constante a 50°C para formação dos cristais de interesse e o sobrenadante foi armazenado para posterior análise. Após isto, 150 mg da SV foi misturada mecanicamente com 50 mg da ZIF-4, previamente preparada, em uma solução contendo 9,5mL de água e 1,5mL de Metanol. A solução foi submetida à agitação mecânica durante 24h e 72h, para efeito de comparação.

#### **4.2.6 Análise por difração de raios-X**

A base da análise é o fato de que os sólidos formam planos cristalinos, que são separados entre si por distâncias da mesma ordem de grandeza dos comprimentos de onda dos raios-x. Essa distância entre os planos é característica para cada fase cristalina e a equação que rege a interação com a radiação segue a lei de Bragg, que está exposta na equação a seguir.

$$\text{Lei de Bragg: } n\lambda = 2d\sin\theta \quad (2)$$

O tamanho do cristalito dos materiais também pode ser obtido através da equação de Scherrer (ver equação a seguir), que se baseia na largura dos picos do difratograma, onde D é a dimensão do cristal perpendicular ao plano hkl de difração, B a dimensão do cristal perpendicular ao plano hkl de difração,  $\theta$  o ângulo de Bragg expresso em radianos, K a constante de proporcionalidade que está relacionada ao formato da partícula (normalmente possui um valor próximo de 0,9) e  $\lambda$  o comprimento de onda da radiação empregada em ångström (Å) (AMARANTE et al., 2016).

$$\text{Equação de Sherrer: } D = \frac{K\lambda}{B.\cos\theta} \quad (3)$$

As análises foram realizadas pelo Laboratório de Raios-X da UFC através do equipamento PANalytical X'Pert PRO. A faixa utilizada foi de  $2\theta$ : 3°-100° e a variação foi de  $\Delta\theta$ : 0,013°. A difração possibilita a análise de informações estruturais importantes, como identificação das estruturas e fases cristalinas (AMARANTE et al., 2016).

#### **4.2.7 Análise de Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier**

A espectroscopia no infravermelho se baseia na medida de absorção da amostra de interesse quando submetida à radiação na região do infravermelho, que é uma radiação de energias intermediárias entre os raios-X, que podem quebrar certas ligações, e a radiofrequência, que possuem baixa energia para excitação molecular, influenciando apenas na ressonância dos *spins* nuclear e eletrônico. As radiações infravermelhas apresentam comprimentos de onda típicos que variam de 0,78 a 1000 $\mu\text{m}$  e números de onda variando de 13.000 a 10  $\text{cm}^{-1}$  (SKOOG et al, 2002).

A radiação na região do infravermelho costuma ser utilizada em termos de número de onda ( $1/\lambda$ ) ao invés de comprimento de onda. Uma das vantagens de se utilizar o número de onda é que ele é diretamente proporcional à energia. Assim, em termos de número de onda o infravermelho vibracional vai de 4000 a 400 $\text{cm}^{-1}$ .

A absorção da energia por parte da molécula analisada ocorre através de uma excitação entre os estados vibracionais naturais da molécula, que podem ser de dobramento ou estiramento. Essa absorção geram um aumento na amplitude vibracional da molécula. Mesmo que o movimento vibracional seja igual à frequência da radiação, a absorção pode não ocorrer, já que é necessário um momento de dipolo. O dipolo elétrico oscilante da ligação pode acoplar-se com o campo magnético da radiação, variando de forma senoidal (PAVIA et al, 2016).

#### 4.2.8 *Análise por UV-VIS*

A principal aplicação do método de espectroscopia na região do ultravioleta – visível (UV-VIS), que depende da transição de níveis eletrônicos, é a identificação de sistemas  $\pi$  conjugados. A base da análise estrutural é a medição da transmitância, que é a razão entre a radiação transmitida e a incidente quando o feixe luminoso passa pela cubeta contendo a amostra. O composto de interesse possui grupos cromóforos, que são capazes de absorver a radiação e qualificar a forma estrutural, segundo a lei de Lambert-Beer (ver equação a seguir), onde  $\epsilon$  é a absorvidade molar, “b” o caminho ótico e “c” a concentração.

$$\text{Lei de Lambert-Beer } A = \epsilon bc \quad (4)$$

Através da análise de um espectrograma de UV-VIS, pode-se identificar o valor de  $\lambda_{\text{máx}}$ , que é um dado útil na determinação dos valores de desdobramento octaédrico ou tetraédrico segundo a teoria do campo cristalino. Essa relação pode ser realizada através da equação a seguir, onde  $\Delta_0$  é o desdobramento do campo ligante.

$$\Delta_0 = \frac{1}{\lambda} \quad (5)$$

A análise por UV-VIS, nesse estudo, foi realizada para as soluções de SV em diferentes concentrações. As amostras foram adicionadas em tubos de quartzo e a análise ocorreu no intervalo de varredura de 180 a 370 nm. O equipamento utilizado foi o Shimadzu IRTracer-100 com prensa hidráulica 80Kg.m<sup>2</sup>. O procedimento ocorreu com a utilização de pastilhas de KBr na condição de 64 varreduras por amostra e resolução de 4cm<sup>-1</sup> dentro de toda faixa do espectro do equipamento (400-4000cm<sup>-1</sup>).

#### 4.2.9 *Análise de TG/DSC*

As análises termoanalíticas analisam a perda de massa dos materiais em certas faixas de temperatura e tempo, sob atmosfera e fluxo de gás controlados. Com esse comportamento degradativo, pode-se obter informações estruturais importantes e mecanismos de degradação. Essas análises são muito utilizadas na área de materiais para a obtenção de informações estruturais, como temperaturas características (fusão, cristalização, transição vítrea e transição polimórfica), entalpias reacionais e calor específico, além de informações de estabilidade, como pureza eutética, impacto de aditivos e polímeros e estabilidade térmica (NETZSCH,2019). O DSC se baseia na derivada primeira do TG, sendo expressa como a derivada da massa em relação ao tempo (dm/dt). Essa análise monitora a variação de entalpia da amostra em relação a um material de referência termicamente inerte.

Outra forma de comparar os resultados e indicar uma possível interação é a utilização do cálculo da fração de volume livre (FFV), que pode ser realizado como o exposto a seguir.

$$FFV = FFV (Padrão) - \alpha(T_f - T_i) \quad (6)$$

Os valores padrões de FFV são válidos para o fármaco e o  $\alpha$  representa o coeficiente de expansão térmica, que, segundo a literatura, pode ser dado como  $2,6 \times 10^{-4}$  (ZHANG et al., 2019b).

Ambas as análises foram realizadas no Laboratório de Materiais Avançados/ Laboratório de Fundição da UFC através do equipamento NETZSCH STA 449F3 com atmosfera de N<sub>2</sub>, fluxo de 50mL.min<sup>-1</sup> e taxa de aquecimento igual a 10°C/min na faixa de 25°C à 800°C. Foram utilizados 3,0mg das amostras em cadinhos de alumina.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

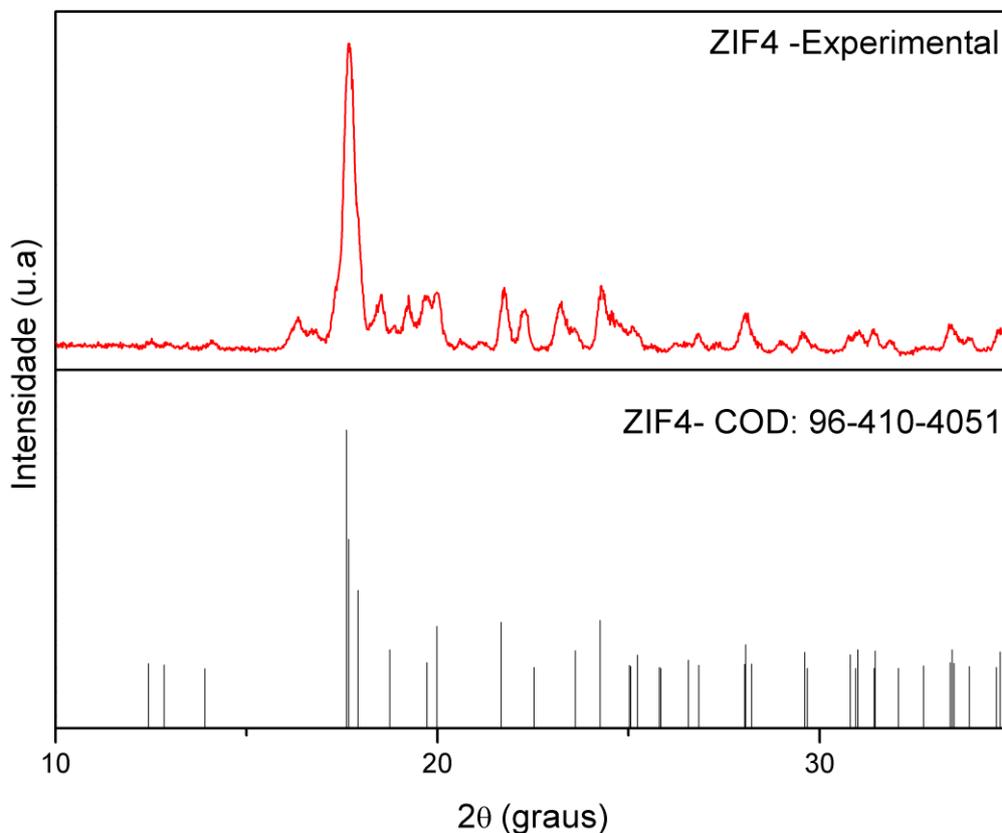
### 5.1 Análise por difração de raios X

O objetivo das análises é a comparação das fases cristalinas obtidas com as indicadas pela literatura, de forma a se caracterizar as estruturas e obter a confirmação da natureza dos materiais estudados. Para efeitos de cálculo do tamanho dos cristalitos, o K utilizado foi padronizado como 0,9 e o comprimento de onda utilizado na análise foi de 1,78 Å. Os valores em graus foram convertidos para radiano durante os cálculos.

#### 5.1.1 ZIF-4

Diferentemente da síntese em meio aquoso, a rota utilizando Metanol conseguiu produzir uma rede cristalina satisfatória, dando fortes indícios da formação da estrutura de uma ZIF-4. Esse método é importante para a visualização da rede cristalina e formação de fases, o que pode ser visto na Figura 12, mas não é definitivo, já que a composição química e a porosidade só podem ser determinadas por equipamentos que utilizem a fisissorção de Nitrogênio.

Figura 12: Difratoograma obtido do ZIF-4 em Metanol.



Fonte: Autor.

Os dados obtidos com a análise de raios X foram comparadas com o banco de dados do *Cambridge Structural Database* (CSD), sendo o composto de código 4104050 o mais semelhante a ZIF-4 sintetizada, segundo análise do programa *HighScore Expert Plus*. Os dados dos parâmetros cristalográficos foram disponibilizados pelo próprio programa e retirados de um artigo intitulado “*Pressure-Induced Cooperative Bond Rearrangement in a Zinc Imidazolate Framework: A High-Pressure Single-Crystal X-Ray Diffraction Study*”, estando disponíveis para visualização na Tabela 2.

Tabela 2: Parâmetros cristalográficos para o comparativo do ZIF-4.

Parâmetros Cristalográficos	
Sistema cristalográfico	Tetragonal
Grupo espacial	I 41 c d
Número do grupo espacial	110
a (Å)	23,3570
b (Å)	23,3570
c (Å)	12,4440
Alpha (°)	90,0000
Beta (°)	90,0000
Gama (°)	90,0000

Fonte: Autor

Os picos intensos indicam uma alta cristalinidade e formação satisfatória de fases, sendo o pico mais intenso presente em 2-theta: 17,6356. Outros pontos podem ser observados para ângulos de difração em 16,33; 19,22; 20,62; 21,14; 23,21 e 28,98 (MOHAN REDDY et al., 2020).

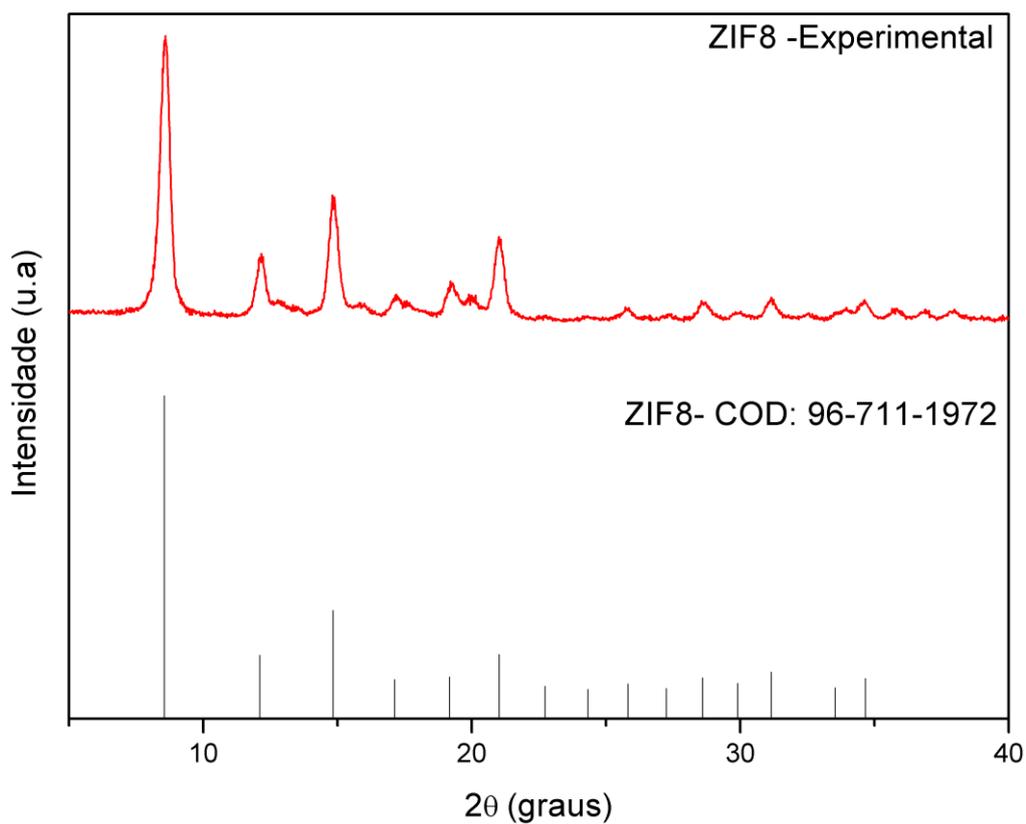
O tamanho de cristalito encontrado para o pico mais intenso (17,72°) foi de 314 Å.

### 5.1.2 ZIF-8

O difratograma obtido, exposto na Figura 13, é semelhante ao padrão teórico de código 7111971 retirado do CSD. O título do artigo de referência publicado é “*The liquid phase epitaxy approach for the successful construction of ultra-thin and defect-free ZIF-8 membranes: pure and mixed gas transport study*”. Os parâmetros cristalográficos disponibilizados estão dispostos na Tabela 3. O pico mais intenso do ZIF-8 é observado no

ângulo de difração igual a 8,59, mas outros picos característicos podem ser observados em 12,1; 14,78; 15,9; 17,17; 19,25 e 20,86 (HO et al., 2020). O tamanho de cristalito encontrado para o pico mais intenso (17,72°) foi de 188,46 Å, o que está próximo da literatura (AMARANTE et al., 2016).

Figura 13: Difratoograma obtido do ZIF-8.



Fonte: Autor.

Tabela 3: Parâmetros cristalográficos para o comparativo do ZIF-8.

Parâmetros Cristalográficos	
Sistema cristalográfico	Cubic
Grupo espacial	I -4 3 m
Número do grupo espacial	217
a (Å)	16,9860
b (Å)	16,9860
c (Å)	16,9860
Alpha (°)	90,0000
Beta (°)	90,0000
Gama (°)	90,0000

Fonte: Autor.

### 5.1.3 ZIF-67

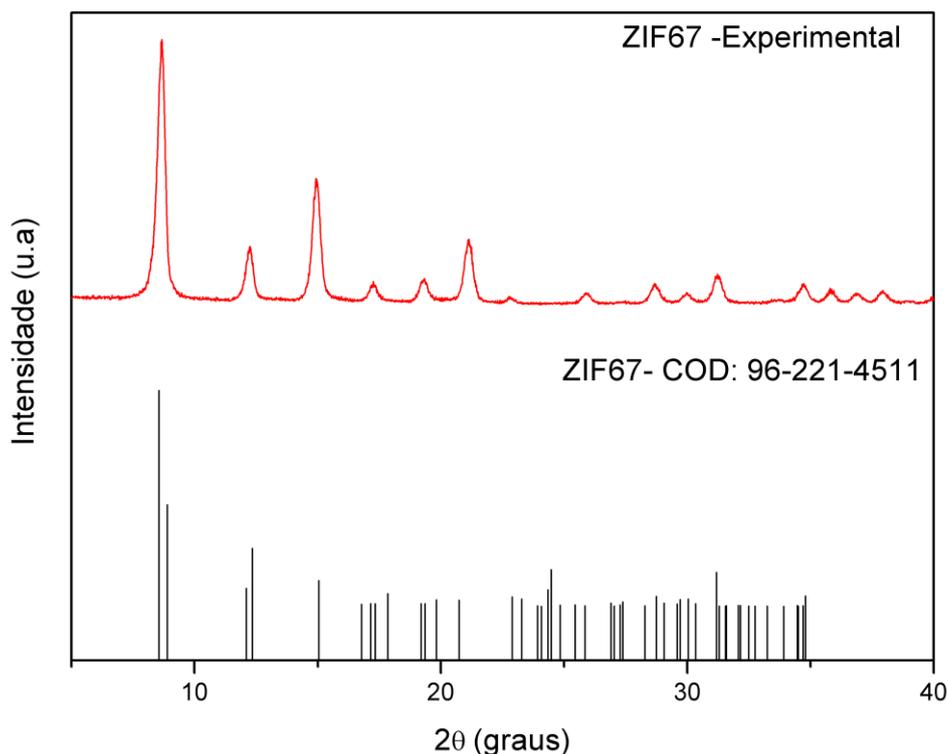
O difratograma exposto na Figura 14 é condizente com os parâmetros obtidos na CSD através de comparação com o composto de código 96-221-4511 e fórmula  $\text{Co}_{16}\text{C}_{288}\text{H}_{304}\text{N}_{48}\text{O}_{80}$ . A Tabela 4 apresenta os parâmetros cristalográficos desse composto. O pico principal do ZIF-67 está presente em  $2\theta = 8,65$ , mas outros picos característicos estão presentes nos ângulos de difração em 12,25; 15; 17,3; 19,3 e 21,1 (ZHANG et al., 2019b). O tamanho de cristalito encontrado para o pico mais intenso ( $8,7^\circ$ ) foi de 286,071 Å, o que está próximo da literatura (AMARANTE et al., 2016).

Tabela 4: Parâmetros cristalográficos para o comparativo do ZIF-67.

Parâmetros Cristalográficos	
Sistema cristalográfico	Tetragonal
Grupo espacial	I 41/a
Número do grupo espacial	88
a (Å)	23,9960
b (Å)	23,9960
c (Å)	13,1610
Alpha (°)	90,0000
Beta (°)	90,0000
Gama (°)	90,0000

Fonte: Autor

Figura 14: Difratoograma obtido do ZIF-67.



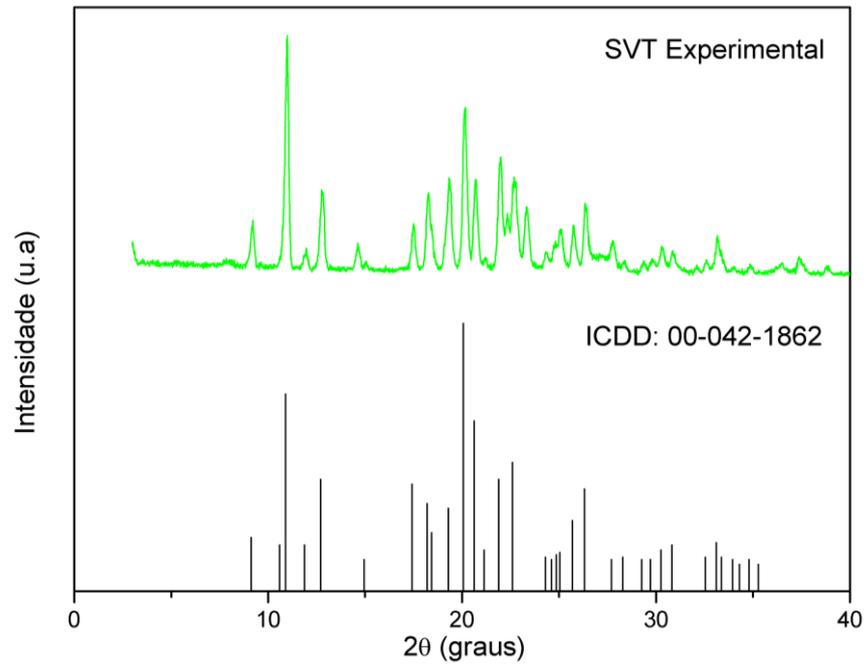
Fonte: Autor.

Os valores da análise de raios X obtidos possuem um pico intenso em uma região de 2-theta próxima para os três ZIF's de interesse do trabalho, demonstrando a característica isoestrutural e a real formação da estrutura cristalina, que também se mostra como próxima das Zeólitas.

### 5.1.3 Sinvastatina com ZIF-4

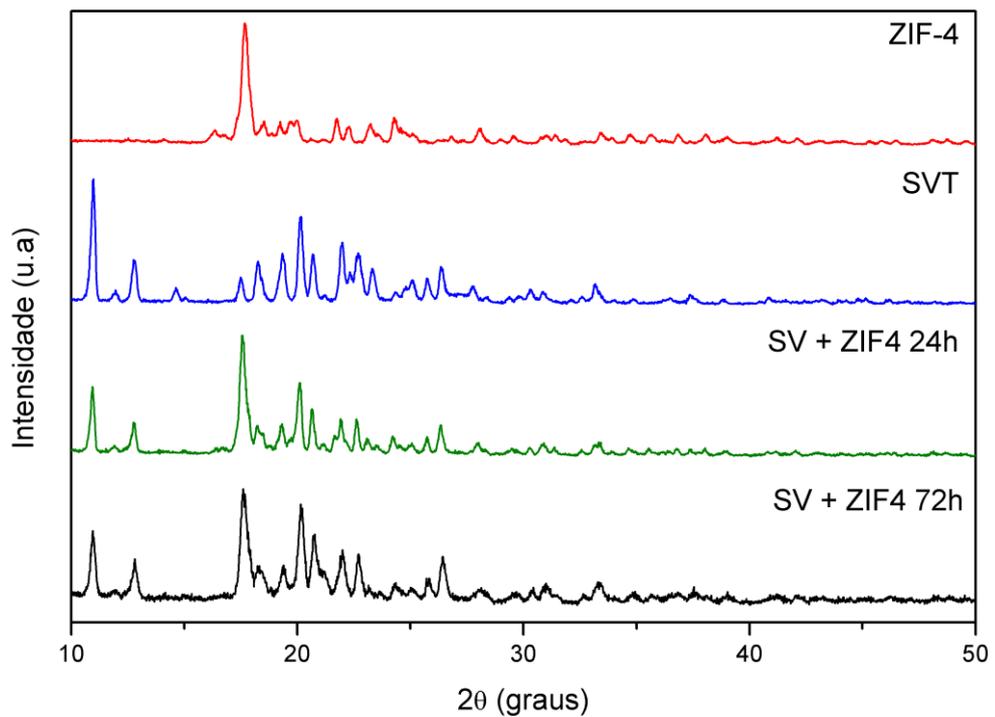
Os resultados obtidos na difração (ver Figura 16) são referentes aos comparativos realizados com os padrões do banco cristalográfico. Através da análise no *HighScore*, os principais picos obtidos são compatíveis com os do composto de número 4104049 do banco COD (ZIF-4) e com os do composto identificado como 00-042-1862 do ICDD (Sinvastatina). Pode-se observar que o ângulo de difração característico da SV, que é de  $2\theta = 10,97$ , está presente em ambos os gráficos da mistura, assim como o pico característico do ZIF-4, que é de  $2\theta = 17,57$  (MEIER-MENCHES et al., 2019). O ZIF-4 também pode formar uma fase chamada de ZIF-zni, que já foi reportada como sendo a fase mais termodinamicamente estável dentre toda a família das ZIF's, mas isto só ocorre quando os cristais são postos em aquecimento, sendo que a temperatura de transição ocorre em aproximadamente  $450^{\circ}\text{C}$  e corresponde à um pico no ângulo de difração de  $15,45$  (ZHANG et al., 2019b). A comparação do difratograma de SV obtido com o referencial teórico está exposta na Figura 15.

Figura 15: Comparativo da SV com o referencial.



Fonte: Autor.

Figura 16: Difratoograma de raios-X da SV, ZIF-4, SVZ24 e SVZ72



Fonte: Autor.

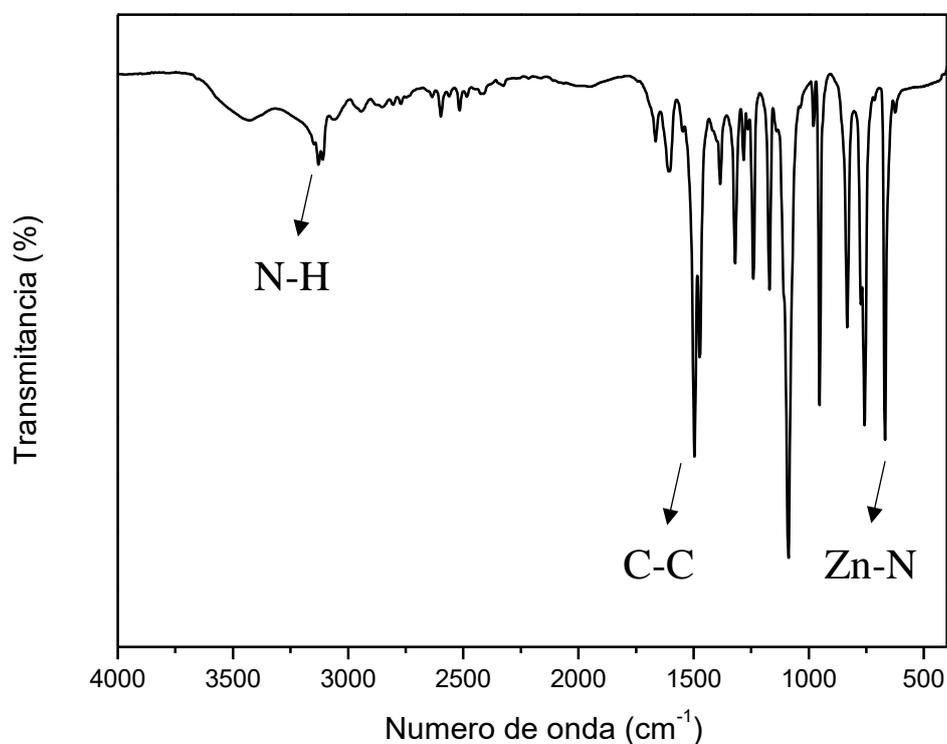
## 5.2 Análise por FTIR

A técnica de espectroscopia de infravermelho permite a identificação de grupos funcionais nas MOFs, possibilitando a identificação de compostos não esperados e impurezas. Vale ressaltar que os valores característicos não são absolutos e o estiramento de certos grupos funcionais pode aparecer no gráfico levemente deslocado, o que ocorre devido às condições de operação e concentração dos reagentes.

### 5.2.1 ZIF-4

Na Figura 17, observa-se a presença bandas entre 1600 e 1400  $\text{cm}^{-1}$  referentes aos alcenos do imidazol, além da banda próxima de 500  $\text{cm}^{-1}$ , referente à ligação Zn-N. Algumas bandas são mais discretas e podem não ser detectadas com nitidez, já que existe muito ruído em certa faixa do resultado experimental. Entre estas bandas menos intensas, existem bandas em 1502 e 1406  $\text{cm}^{-1}$ , que são correspondentes as vibrações de estiramento da ligação C-N na esfera Zn(Im) e estiramento em 1200  $\text{cm}^{-1}$  referente à ligação C-O, além do N-H do imidazol presente por volta de 3100  $\text{cm}^{-1}$ , sendo valores característicos presentes na literatura (MOHAN REDDY et al., 2020).

Figura 17: Espectro de infravermelho da ZIF-4.

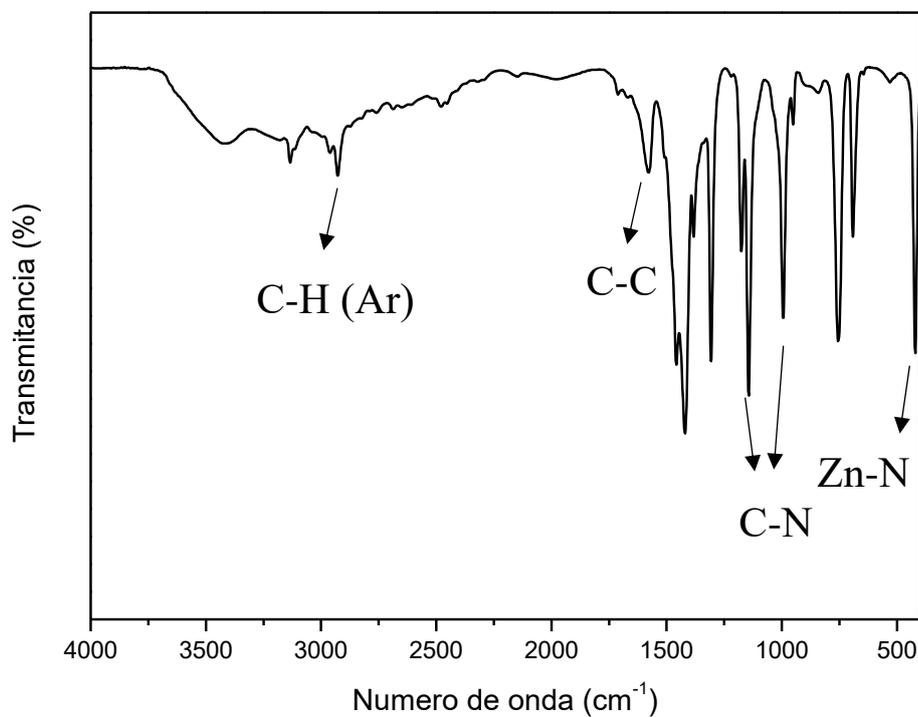


Fonte: Autor.

### 5.2.2 ZIF-8

O espectro de infravermelho da ZIF-8, que está exposto na Figura 18, apresenta bandas características entre 1100 e 1400  $\text{cm}^{-1}$  indicando ligações do tipo C-N. A banda presente em aproximadamente 450  $\text{cm}^{-1}$  indica o estiramento Zn-N, assim como a presente em torno de 1580  $\text{cm}^{-1}$  indica a ligação C=C. Por último, tem-se duas bandas em 3135 e 2928  $\text{cm}^{-1}$ , referentes ao estiramento para o C-H aromático e as ligações C-H alifáticos, respectivamente. Outras bandas características podem ser observadas em regiões próximas de 3135, 2929, 1635, 1585, 1458, 1425, 1385, 1309, 1146, 995, 760, 694 e 426  $\text{cm}^{-1}$ , o que está reportado previamente na literatura (MOHAN REDDY et al., 2020).

Figura 18: Espectro de infravermelho da ZIF-8.

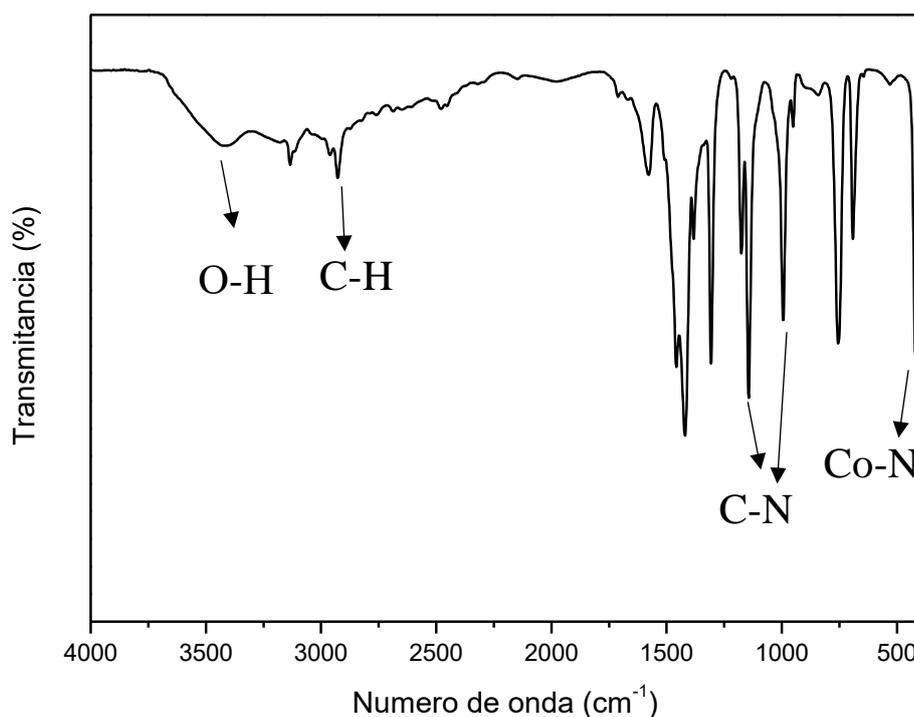


Fonte: Autor.

### 5.2.3 ZIF-67

A ZIF-67 gerou um espectro de infravermelho, representado na Figura 19, com bandas entre 1000 e 1500  $\text{cm}^{-1}$ , indicando ligações do tipo C-N, aproximadamente 3000 e 3100  $\text{cm}^{-1}$ , que representam C-H, e 1560  $\text{cm}^{-1}$ , referente ao C=C. Além desse, que também estão presentes na ZIF-8, a ZIF-67 possui bandas singleto em aproximadamente 3450  $\text{cm}^{-1}$  referente à ligação O-H e estriamento Co-N, observado em torno de 431  $\text{cm}^{-1}$ .

Figura 19: Espectro de infravermelho da ZIF-67.



Fonte: Autor.

#### 5.2.4 Sinvastatina pura e SV+ZIF 4

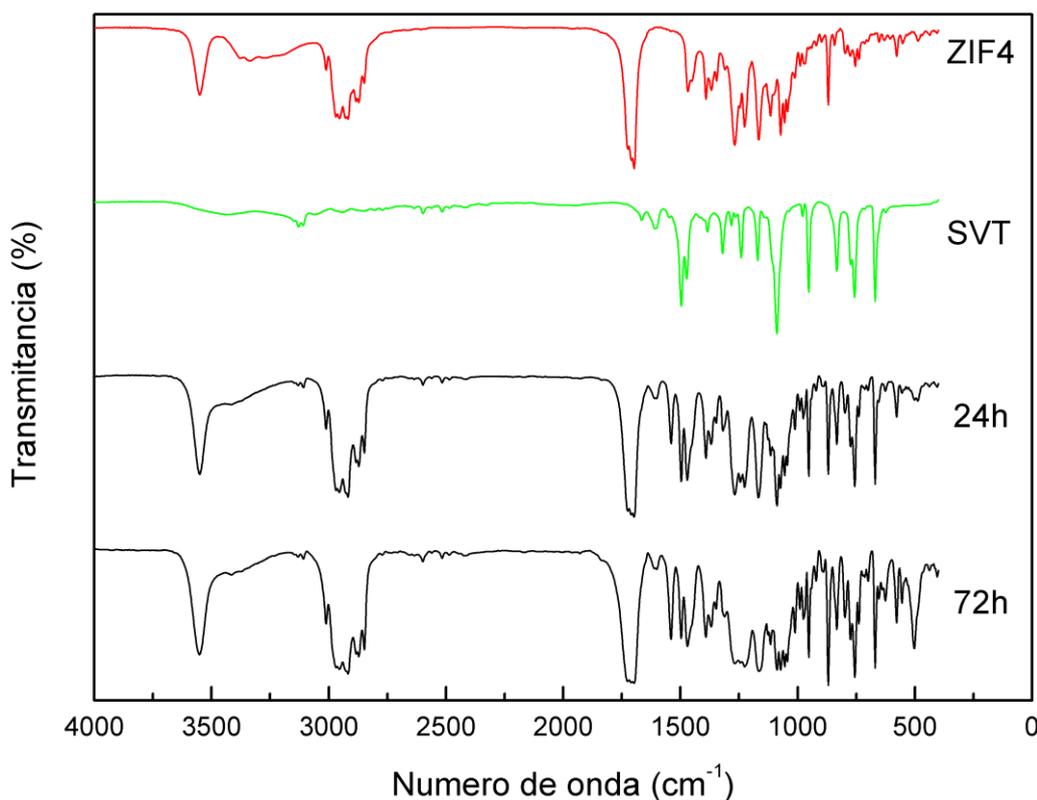
Na Figura 20, pode-se observar as curvas da análise de infravermelho para SV, ZIF-4, SVZ24 e SVZ72, apresentando bandas visíveis. A banda em 3600 cm<sup>-1</sup> pode representar uma amina secundária, que é uma função presente no imidazol da ZIF-4, sendo que a intensidade da mesma aumenta proporcionalmente com o aumento do tempo de agitação, o que pode indicar que a junção dos compostos está ocorrendo.

Em 1300 cm<sup>-1</sup> pode-se observar uma banda referente a ligação C-O, assim como a banda em 1750 cm<sup>-1</sup> representa uma carbonila de éster, que é uma função presente na Sinvastatina. Esta mesma banda não estava expressa na curva da SV pura, mas está presente

na da ZIF-4, sendo que com a agitação a banda foi formada no gráfico, indicando a reação entre a SV e a ZIF-4.

As bandas que vão surgindo entre 1000 e 500  $\text{cm}^{-1}$  conforme a agitação aumenta podem ser referentes aos alenos do imidazol, que apresenta anéis de ressonância.

Figura 20: Curvas de FTIR para SV, ZIF-4, SVZ24 e SVZ72.



Fonte: Autor.

### 5.3 Análise por UV-VIS

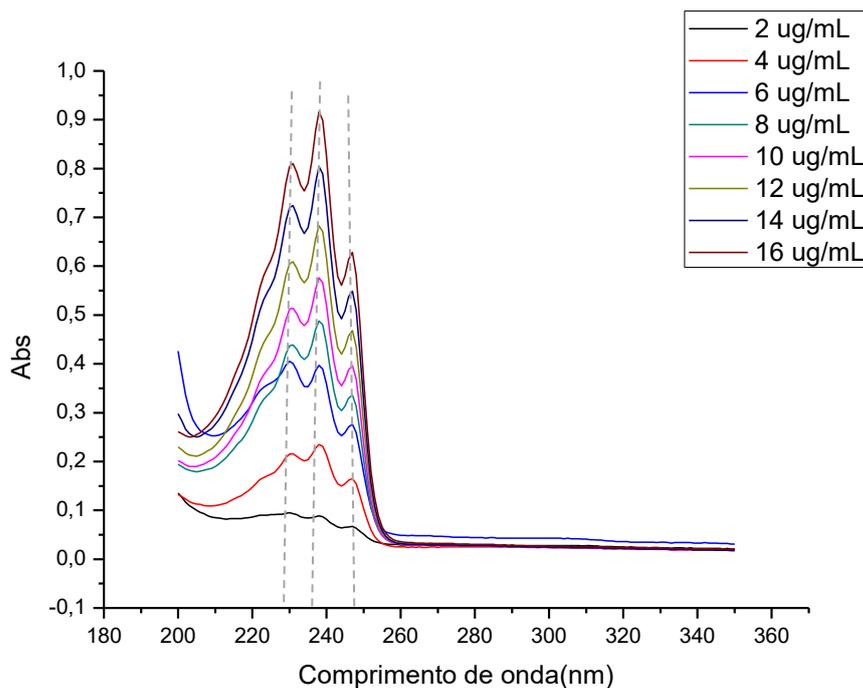
A análise de transmitância e, conseqüentemente, de absorbância é uma técnica eficaz na identificação estrutural dos compostos de interesse, podendo caracterizar os grupos cromóforos. O objetivo desta análise para a SV é a confirmação do isolamento da molécula pura, já que existem relatos na literatura de bandas características para esse fármaco.

#### 5.3.1 Sinvastatina pura em Acetonitrila

Pode-se observar na Figura 21 as bandas características para a SV em diferentes concentrações preparadas. As absorbâncias características da SV ocorrem em 231, 239 e 247 nm (TULBAH et al., 2019).

É possível perceber que a tendência das curvas é similar e que as bandas características estão presentes em todas as concentrações, o que indica um sucesso na preparação da SV.

Figura 21: Análise de UV-VIS da Sinvastatina.



Fonte: Autor.

### 5.3 Análise por TG/DSC

As amostras foram analisadas em relação a estabilidade térmica e mecanismos de degradação através da termogravimetria (TG) e da análise térmica diferencial (DSC).

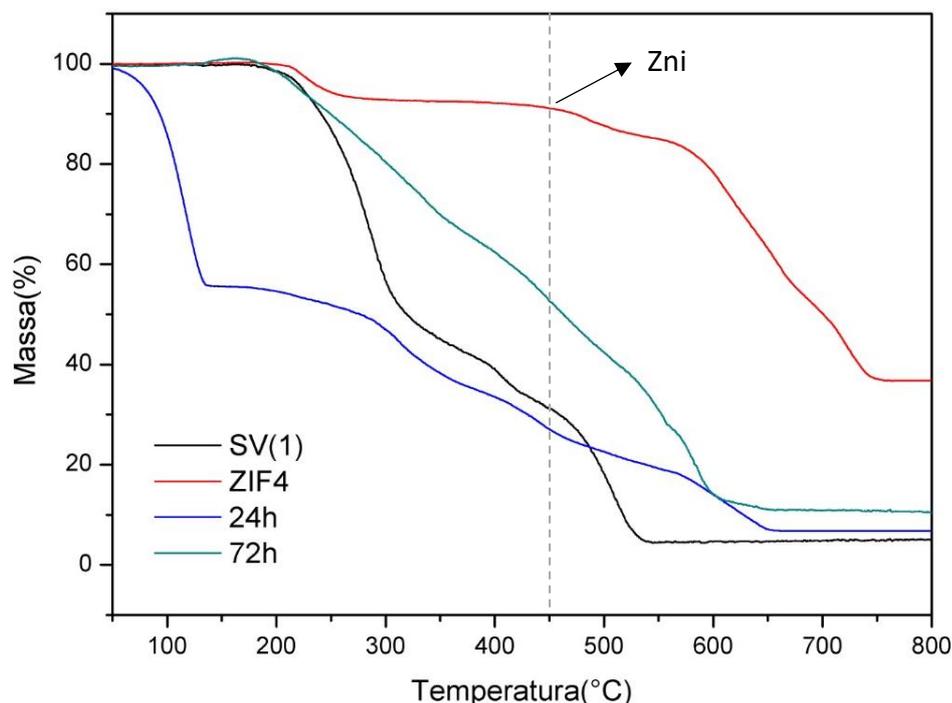
A utilização desses métodos neste trabalho busca avaliar a diferença de estabilidade e as possíveis perdas dos componentes isolados em comparação com a mistura entre eles. Pode-se observar na Figura 22 as curvas de termogravimétricas de SV, ZIF-4, SVZ24 e SVZ72. Para a curva da ZIF-4, pode-se observar uma degradação mais acentuada na região entre 350°C e 650°C, que está relacionada à perda da parte orgânica (imidazolato) e representa uma perda de aproximadamente 60%. A formação de óxido ocorre em temperaturas próximas de 800°C, onde ficam apenas os resíduos (36,75%). Na temperatura de 450°C, uma

inclinação é formada e esta é referente à fase de ZIF-zni, o que já foi discutido na área de difração de raios-X (ZHANG et al., 2019b).

Para a curva da SV, pode-se observar uma perda característica na faixa de 160-350°C de 54,78%, possivelmente a faixa de degradação padrão da SV (perca dos grupos funcionais de carboxilato com a quebra da ligação C-O). Outras percas menores podem ser observadas entre 360-440°C e entre 440-560°C.

As curvas para 24h e 72h apresentam 4 eventos de degradação, sendo a primeira próxima de 100°C referente a desidratação da amostra e a segunda em 200°C em relação ao início da degradação do fármaco, enquanto o terceiro e o quarto evento são referentes à degradação dos produtos primários de degradação, com um próximo de 400°C e outro de 600°C, possivelmente referentes à degradação da estrutura da ZIF. Com esse resultado, pode-se inferir em um pequeno aumento na temperatura de degradação inicial em relação à SV, o que pode indicar uma interação entre os compostos (MOHAN REDDY et al., 2020).

Figura 22: Curvas de TG para SV, ZIF-4, SVZ24 e SVZ72.



Fonte: Autor.

Na Figura 23 observa-se as curvas de DSC dos seguintes compostos: SV, ZIF-4, SVZ24 e SVZ72. Na curva de ZIF-4 observa-se percas consecutivas em uma faixa

característica entre 600-750°C, referente a perda do grupo imidazolato (ligante orgânico) através da quebra de ligações Zn-Ligante e posterior ruptura da estrutura orgânica. Na curva de SV observa-se que a degradação ocorre em uma faixa de 415-553°C, o que é referente a degradação característica do fármaco, que não produz múltiplas fases de decomposição, já que se trata de um composto orgânico não polimérico e sem a presença de heteroátomos. Na mistura de ZIF com SV por 24h ocorre uma degradação intermediária entre os materiais puros, mostrando existir uma interação entre os mesmos.

Com o aumento do tempo de agitação entre os compostos, pode-se observar um mecanismo de degradação característico em uma temperatura média de 580°C, que está acima da degradação típica da SV e no início da degradação da ZIF, indicando uma interação entre as duas estruturas.

Os valores relativos da fração de volume livre (FFV), em notação do padrão do fármaco, para análise qualitativa, para o ZIF-4, SV e mistura estão expostos na Tabela 5. Os valores de temperatura compreendem a faixa mais característica na análise de DSC.

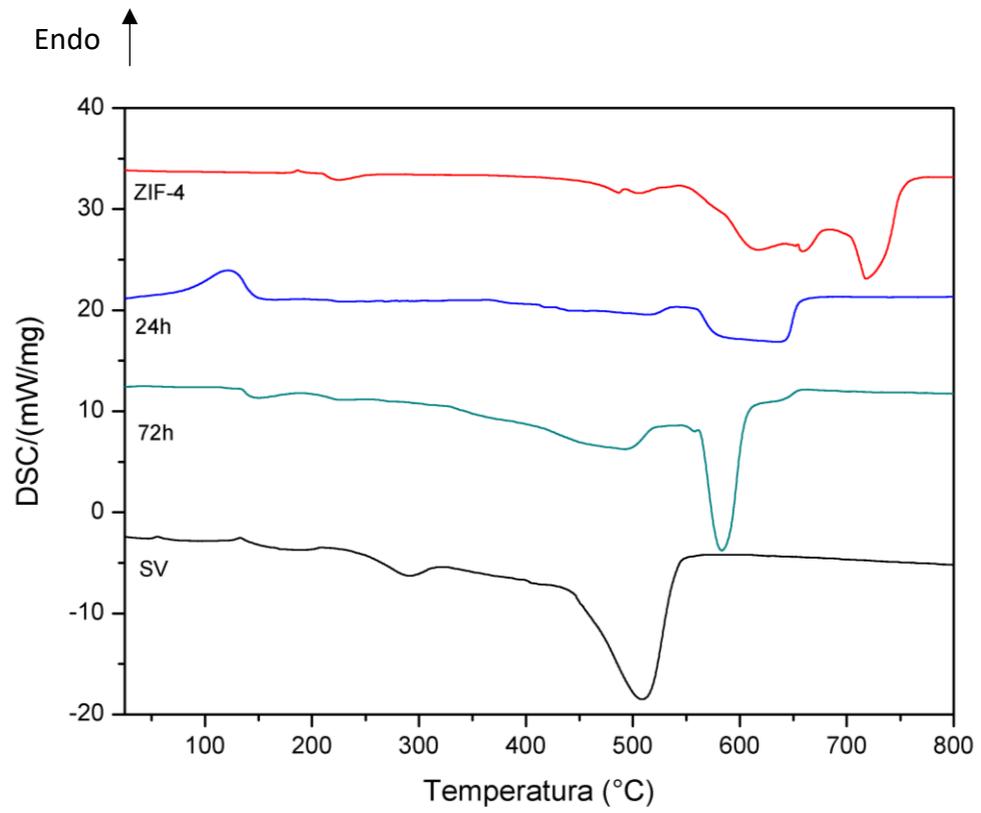
Tabela 5: Valores de FFV.

Composto	T <sub>0</sub> (°C)	T <sub>f</sub> (°C)	ΔT (K)	α (K <sup>-1</sup> )	FFV(FFV <sub>0</sub> - X)
ZIF-4	543	727	184	2,6x10 <sup>-4</sup>	FFV <sub>0</sub> -4,78x10 <sup>-6</sup>
SV	415	553	138	2,6x10 <sup>-4</sup>	FFV <sub>0</sub> -3,58x10 <sup>-6</sup>
SV+ZIF-4	548	621	73	2,6x10 <sup>-4</sup>	FFV <sub>0</sub> -1,89x10 <sup>-6</sup>

Fonte: Autor

O aumento do valor de FFV, que ocorre proporcionalmente com a diminuição da variação de temperatura, indica um aumento de volumes livres, o que, segundo a literatura, pode indicar uma interação do ZIF-4 com a estrutura do fármaco, gerando uma distorção espacial entre as moléculas (MESHKAT; KALIAGUINE; RODRIGUE, 2020).

Figura 23: Curvas de DSC para SV, ZIF-4, SVZ24 e SVZ72.



Fonte: Autor.

## 6 CONCLUSÃO

Pode-se considerar a síntese dos compostos bem-sucedidas, já que a comparação dos difratogramas de raios-X com os padrões retirados dos bancos catalográficos demonstra uma equivalência dos principais picos e a presença de fases cristalinas bem definidas. O comparativo das amostras isoladas e da mistura demonstra a permanência das fases, o que indica uma interação não destrutiva entre elas e que o método não degrada as mesmas.

A análise por espectroscopia de infravermelho mostrou que as bandas características das funções orgânicas e ligações esperadas estão presentes, além da comparação reforçar uma interação destrutiva, já que a mistura entre os compostos continua a apresentar os picos de cada composto.

A análise por TG e DSC indica uma possível interação entre os compostos com a formação de novas fases de degradação intermediárias entre as fases originais de cada composto isolado.

Os resultados obtidos, embora indiquem a ausência de interação degradativa, não são conclusivos quanto a interação entre o fármaco e a ZIF. A análise térmica é um indício de interação, mas testes de interação no meio biológico precisam ser realizados, como liberação em fluido biológico simulado (SBF) e testes *in vivo*.

## REFERÊNCIAS

AMARANTE, S. F. et al. Síntese e Caracterização de Redes Metalorgânicas, ZIF-8 e ZIF-67. **Scientia Plena**, v. 12, n. 5, p. 1–9, 2016.

BAI, R. et al. Creating Hierarchical Pores in Zeolite Catalysts. **Trends in Chemistry**, 24 jul. 2019.

CARVALHO, K.; CURTI, F. Universidade Federal de Uberlândia Instituto de Química Programa de Pós-Graduação em Química. v. 2, 2011.

DE, L. et al. **UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS INSTITUTO DE QUÍMICA DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÂNICA**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <[http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/250054/1/Badshah\\_Syed\\_D.pdf](http://repositorio.unicamp.br/jspui/bitstream/REPOSIP/250054/1/Badshah_Syed_D.pdf)>. Acesso em: 6 ago. 2019.

ELAVARASU, S.; SUTHANTHIRAN, T.; NAVEEN, D. Statins: A new era in local drug delivery. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 4, n. 6, p. 248, 2012.

EM, A.; CHEMISTRY, G.; VERDE, Q. **Materiais porosos**. p. 110–127, [s.d.].

FERREIRA, G. F. A química das redes metal-orgânicas e seu potencial em questões ambientais. 2018.

HO, P. H. et al. One-pot synthesis of 5-FU@ZIF-8 and ibuprofen@ZIF-8 nanoparticles. **Inorganica Chimica Acta**, v. 500, n. September 2019, p. 119229, 2020.

HOFMANN, M. et al. Critical raw materials: A perspective from the materials science community. **Sustainable Materials and Technologies**, v. 17, p. e00074, 2018.

HOLLIDAY, G.; SMITH, A. Design and Application of Metal Organic Frameworks Containing Porphyrin Photosensitizers A Major Qualifying Project Report Submitted to the Faculty of the. 2014.

HOOP, M. et al. Biocompatibility characteristics of the metal organic framework ZIF-8 for therapeutical applications. **Applied Materials Today**, v. 11, p. 13–21, 2018.

KANNANGARA, Y. Y.; RATHNAYAKE, U. A.; SONG, J. K. Hybrid supercapacitors based on metal organic frameworks using p-phenylenediamine building block. **Chemical Engineering Journal**, v. 361, n. October 2018, p. 1235–1244, 2019.

LIU, W. et al. Bioactive and anti-corrosive bio-MOF-1 coating on magnesium alloy for bone repair application. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 788, p. 705–711, 2019.

MAMEDE JOSÉ, N.; ANTÔNIO SANCHEZ DE ALMEIDA PRADO, L. **MATERIAIS HÍBRIDOS ORGÂNICO-INORGÂNICOS: PREPARAÇÃO E ALGUMAS APLICAÇÕES** *Quim. Nova*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <[http://quimicanova.sbq.org.br/imagebank/pdf/Vol28No2\\_281\\_19-RV04035.pdf](http://quimicanova.sbq.org.br/imagebank/pdf/Vol28No2_281_19-RV04035.pdf)>. Acesso em: 6 ago. 2019.

MEIER-MENCHES, S. M. et al. Simvastatin-chitosan-citicoline conjugates nanoparticles as the co-delivery system in Alzheimer susceptible patients. **Toxicology**, n. I, p. 152329, 2019.

MESHKAT, S.; KALIAGUINE, S.; RODRIGUE, D. Comparison between ZIF-67 and ZIF-8 in Pebax® MH-1657 mixed matrix membranes for CO<sub>2</sub> separation. **Separation and Purification Technology**, v. 235, n. October 2019, p. 116150, 2020.

MOHAMED EDDAOUDI DAVID B. MOLER, H. L. I. B. C. T. M. R. M. O.; YAGHI, O. M. Modular Chemistry: Secondary Building Units as a Basis for Building Units as a Basis for Robust Metal-Organic Carboxylate Frameworks. **Acc. Chem. Res**, v. 34, n. 4, p. 319–330, 2001.

MOHAN REDDY, A. J. et al. ZIF-8, Zn(NA) and Zn(INA) MOFs as chemical selective sensors of ammonia, formaldehyde and ethanol gases. **Materials Chemistry and Physics**, v. 241, n. October 2019, p. 122357, 2020.

MUNDIAL, G. Fundamentos do Processo Sol-Gel. p. 23–32, 1950.

NADAR, S. S.; RATHOD, V. K. Magnetic-metal organic framework (magnetic-MOF): A novel platform for enzyme immobilization and nanozyme applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 120, p. 2293–2302, 2018.

PIRES, A. L. R.; BIERHALZ, A. C. K.; MORAES, Â. M. Biomateriais: Tipos, aplicações e mercado. **Química Nova**, v. 38, n. 7, p. 957–971, 2015.

RASHIDI, S. et al. Potentials of porous materials for energy management in heat exchangers – A comprehensive review. **Applied Energy**, v. 243, n. October 2018, p. 206–232, 2019.

ROUSELL, J. L. C.; YAGHI, O. M. Metal-organic frameworks: A new class of porous materials. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 73, n. 1–2, p. 3–14, 2004.

SANTOS, A. V et al. O Incrível Mundo dos Materiais Porosos – Características, Propriedades e Aplicações. **Química Nova na Escola**, v. 38, n. 1, p. 4–11, 2016.

SEO, J. et al. High-throughput approaches for screening and analysis of cell behaviors. **Biomaterials**, v. 153, p. 85–101, 2018.

TAN, P. et al. Magnetically responsive porous materials for efficient adsorption and desorption processes. **Chinese Journal of Chemical Engineering**, p. #pagerange#, 2019.

TOPOLOGIES, M. O. F.; STOCK, N.; BISWAS, S. Chem. Rev. 2012, 112, 933–969.pdf. p. 933–969, 2012.

TULBAH, A. S. et al. Simvastatin Nanoparticles Reduce Inflammation in LPS-Stimulated Alveolar Macrophages. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, 5 set. 2019.

VINÍCIUS, M. et al. Metal Organic Frameworks: De novos agentes de remoção a degradação de fármacos Marcos. 2012.

WANG, H. et al. Design, Fabrication and Characterization of FeAl-based Metallic-Intermetallic Laminate (MIL) Composites. **Acta Materialia**, n. Mil, 2019.

WAQAS, M. et al. Untapped potential of zeolites in optimization of food waste composting.

**Journal of Environmental Management**, v. 241, n. April, p. 99–112, 2019.

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

YOLDI, M. et al. Zeolite synthesis from industrial wastes. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 287, p. 183–191, 2019.

ZHANG, H. et al. Hydrolysis and condensation of ZIF-8 in water. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 288, n. June, p. 109568, 2019a.

ZHANG, J. et al. Synthesis, phase transitions and vitrification of the zeolitic imidazolate framework: ZIF-4. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 525, n. September, p. 3–7, 2019b.