



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA QUÍMICA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA QUÍMICA

VINÍCIUS SOUSA PINHEIRO

**ESTUDO DA ESTRUTURA MESOPOROSA MIL-100(Fe) COMO ADSORVENTE
PARA SISTEMAS DE DRUG DELIVERY ATRAVÉS DE SIMULAÇÃO
MOLECULAR**

FORTALEZA
2022

VINÍCIUS SOUSA PINHEIRO

**ESTUDO DA ESTRUTURA MESOPOROSA MIL-100(Fe) COMO ADSORVENTE
PARA SISTEMAS DE DRUG DELIVERY ATRAVÉS DE SIMULAÇÃO
MOLECULAR**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Engenharia Química do Centro de Tecnologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Engenharia Química.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Felipe Gadelha Silvino

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

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

P722e Pinheiro, Vinícius Sousa.

ESTUDO DA ESTRUTURA MESOPOROSA MIL-100(Fe) COMO ADSORVENTE PARA SISTEMAS DE DRUG DELIVERY ATRAVÉS DE SIMULAÇÃO MOLECULAR / Vinícius Sousa Pinheiro. – 2022.

53 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Tecnologia, Curso de Engenharia Química, Fortaleza, 2022.

Orientação: Prof. Dr. Pedro Felipe Gadelha Silvino .

1. Drug Delivery. 2. Simulação Molecular. 3. Adsorção. 4. Estrutura Porosa. I. Título.

CDD 660

VINÍCIUS SOUSA PINHEIRO

**ESTUDO DA ESTRUTURA MESOPOROSA MIL-100(Fe) COMO ADSORVENTE
PARA SISTEMAS DE DRUG DELIVERY ATRAVÉS DE SIMULAÇÃO
MOLECULAR**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Engenharia Química do Centro de Tecnologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Engenharia Química.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Pedro Felipe Gadelha Silvino (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Rodrigo Silveira Vieira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dr. José Carlos Alexandre de Oliveira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus por ter me dado forças e saúde para chegar onde cheguei, à minha mãe Francisca pelo seu amor incondicional e à minha irmã Vívian por ser minha companhia nos meus momentos mais difíceis.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pela dádiva da vida e por sua infinita bondade. Pois todas as coisas cooperam para o bem, e seus planos me guiaram para quem me tornei hoje.

À minha mãe e irmã, Francisca e Vívian, por serem as luzes da minha vida. Obrigado por estarem comigo sempre, nos momentos bons e ruins. Amo vocês mais do que tudo!

À toda minha família pelo apoio que me prestaram, sou muito grato por tudo que fizeram por mim.

Aos amigos que conquistei durante a graduação, em especial José Victor, Ítalo, José Garrido, Geovane, Aldair, July, Arivonaldo e Robson. Os momentos que compartilhamos juntos tornaram tudo mais leve e divertido!

Ao Prof. Dr. Pedro Felipe pela orientação prestada na condução do meu trabalho final de curso e por todo o conhecimento compartilhado. Meu muito obrigado!

Ao Laboratório de Computação e Visualização 3D da UFC pelo gentil fornecimento da célula unitária da estrutura mesoporosa MIL-100(Fe), possibilitando a condução do presente estudo.

A todos os professores e professoras que passaram pela minha vida e me ajudaram a me tornar o aluno e o profissional que sou hoje.

"Em algum lugar, algo incrível está
esperando para ser descoberto."

(Carl Sagan)

RESUMO

Um eficiente sistema de *drug delivery* é capaz de melhorar a eficácia de um dado medicamento, reduzindo seus efeitos colaterais e otimizando a entrega nos sítios de ação do corpo humano. Diferentes fármacos apresentam desafios distintos a serem vencidos, demandando uma adaptação por parte do sistema de entrega (VARGASON *et al.*, 2021). Tratando-se de moléculas pequenas com propriedades terapêuticas, estudos recorrentemente têm abordado o uso de estruturas mesoporosas como carreadoras desse tipo de droga no interior dos seus poros, promovendo um alto carregamento e proporcionando uma liberação gradativa de substâncias diversas (HORCAJADA *et al.*, 2006; CUNHA *et al.*, 2013). O foco do presente trabalho, portanto, foi estudar o potencial da estrutura MIL-100(Fe) como adsorvente utilizando de simulações moleculares DFT (do inglês, *Density Functional Theory*) – a fim de otimizar geometricamente as moléculas das drogas cafeína, ibuprofeno, metilfenidato, clorambucila e camptotecina, bem como os *clusters* da MIL-100(Fe) – e de Monte Carlo – com intuito de reproduzir o processo de adsorção das drogas nas estrutura metalorgânica –. Os carregamentos máximos obtidos para cafeína e ibuprofeno foram de 698 mg/g e 552 mg/g, respectivamente, encontrando-se próximos dos valores relatados por Erucar e Keskin (2016) de 750 mg/g e 570 mg/g, nessa sequência. Logo, o modelo adotado foi considerado em conformidade com a literatura e deu-se prosseguimento ao estudo. As demais drogas apresentaram promissores resultados, em especial clorambucila e camptotecina, visto que seus processos de adsorção simulada apresentaram favorecimento termodinâmico. No geral, foram encontrados indícios de que moléculas anfifílicas com múltiplos pontos de caráter polar e apolar interagem melhor com a estrutura porosa MIL-100(Fe), a julgar principalmente pela alta liberação de energia durante o processo de adsorção da camptotecina, molécula com vários ciclos ressonantes e diversas regiões polares.

Palavras-chave: *Drug delivery*, Simulação Molecular, Adsorção, Estrutura Porosa.

ABSTRACT

An efficient drug delivery system is capable of improving the effectiveness of a given drug, reducing its side effects and optimizing delivery to the sites of action in the human body. Different drugs present different challenges to be overcome, demanding an adaptation by the delivery system (VARGASON *et al.*, 2021). In the case of small molecules with therapeutic properties, studies have recurrently addressed the use of mesoporous structures as carriers of this type of drug inside their pores, promoting a high loading and providing a gradual release of various substances (HORCAJADA *et al.*, 2006 ; CUNHA *et al.*, 2013). The focus of the present work, therefore, was to study the potential of the MIL-100(Fe) structure as an adsorbent using molecular simulations DFT (Density Functional Theory) – in order to geometrically optimize the molecules of the drugs caffeine, ibuprofen, methylphenidate, chlorambucil and camptothecin, as well as the MIL-100(Fe) clusters – and Monte Carlo – with the aim of reproducing the drug adsorption process on the metalorganic structure –. The maximum loadings obtained for caffeine and ibuprofen were 698 mg/g and 552 mg/g, respectively, close to the values reported by Erucar and Keskin (2016) of 750 mg/g and 570 mg/g, in this sequence. Therefore, the adopted model was considered in accordance with the literature and the study was continued. The other drugs showed promising results, especially chlorambucil and camptothecin, since their simulated adsorption processes showed thermodynamic favoring. In general, evidence was found that amphiphilic molecules with multiple points of polar and non-polar character interact better with the porous structure MIL-100(Fe), judging mainly by the high release of energy during the adsorption process of camptothecin, a molecule with several resonant cycles and polar regions.

Keywords: Drug delivery, Molecular Simulation, Adsorption, Porous Structure.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Desafios e eventual estratégia a ser aplicada para moléculas pequenas utilizadas como drogas.	14
Figura 2 – Descrição visual da estrutura MIL-100(Fe)	17
Figura 3 – Fármacos de estudo.....	20
Figura 4 – Representação esquemática de adsorção em meio sólido	21
Figura 5 – Esquematização de simulação Monte Carlo	24
Figura 6 – Critérios de aceitação de movimentos moleculares Monte Carlo.....	25
Figura 7 – Drogas de estudo no <i>Materials Studio</i>	27
Figura 8 – MIL-100(Fe) no <i>Materials Studio</i>	29
Figura 9 – Divisão em clusters de Mileo et al.	30
Figura 10 – Proposta de divisão em <i>clusters</i>	31
Figura 11 – Potencial eletrostático da cafeína.....	33
Figura 12 – Potencial eletrostático da camptotecina	34
Figura 13 – Potencial eletrostático da clorambucila	35
Figura 14 – Potencial eletrostático do ibuprofeno	35
Figura 15 – Potencial eletrostático do metilfenidato	36
Figura 16 – Isotermas de Mileo et al. para ibuprofeno e cafeína.....	38
Figura 17 – Isotermas do ibuprofeno e da cafeína	39
Figura 18 – Isotermas do metilfenidato, da camptotecina e da clorambucila	41
Figura 19 – Entalpias envolvidas na adsorção das drogas	42
Figura 20 – Mapa de densidade do carregamento de cafeína à 10^{-8} Pa.....	44
Figura 21 – Mapa de densidade do carregamento da cafeína à 1 Pa.....	45
Figura 22 – Isoterma de adsorção de N ₂ pela MIL-100(Fe).....	45
Figura 23 – Carregamento de camptotecina à 10^{-12} Pa	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Comparação entre as cargas da literatura e do que fora adotado	37
Tabela 2 – Comparação de resultados para as drogas-teste.....	40

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	13
2.1 Objetivos específicos	13
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	14
3.1 Drug Delivery	14
3.2 MIL-100(Fe)	15
3.2.1 Métodos de Encapsulamento	17
3.2.2 Biotoxicidade	19
3.3 Drogas de estudo.....	19
3.4 Adsorção.....	21
3.5 Teoria do Funcional de Densidade	22
3.6 Método de Monte Carlo.....	23
4 METODOLOGIA.....	27
4.1 Otimização geométrica das drogas.....	27
4.2 Quantificação das cargas atômicas da MIL-100(Fe).....	28
4.3 Adsorção das drogas na MIL-100(Fe).....	31
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	33
5.1 Propriedades das drogas	33
5.2 Cargas da MIL-100(Fe).....	37
5.3 Isotermas de adsorção e sítios de interação.....	38
6 CONCLUSÃO E SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS	47
6.1 Conclusão	47
6.2 Sugestões de trabalhos futuros	47
7 BIBLIOGRAFIA	49

1 INTRODUÇÃO

Nos tempos hodiernos, um dos principais objetivos nos âmbitos medicinal e farmacológico é garantir uma entrega eficaz dos medicamentos em tecidos-alvo, isto é, aqueles que necessitam dos efeitos de determinada droga e por isso são focos de ação da mesma.

Se um remédio para dor muscular é ministrado em um dado paciente, por exemplo, é de preocupação profissional o tempo de ação sobre o alvo da droga, bem como a eficácia, etc. Portanto, um bom processo de *drug delivery* procura obter, para um dado medicamento, melhor eficácia, menor toxicidade, aumento de concentração na região alvo de ação e melhor adesão por parte do organismo receptor (VARGASON *et al.*, 2021).

Em termos de engenharia, o *drug delivery* atua como um sistema otimizado para entrega de terapêuticos, melhorando os aspectos limitantes de ministração e de cinética/dinâmica dos mesmos no organismo. E, para isso, existem diversas estratégias a fim de aprimorar o mecanismo de atuação, que vão desde a modificação estrutural da molécula de propriedades medicinais até melhorias de permeabilidade e de dispersão a fim de facilitar o caminho da droga até o tecido-alvo, ainda segundo Vargason *et al.* Uma dessas estratégias se dá através do uso de nanocarregadores: estruturas em nível molecular maiores e mais complexas que fazem o carregamento de moléculas menores; esse tipo de sistema tem-se apresentado mais interessante do que os sistemas veiculares convencionais quando se trata de *drug delivery* (SU *et al.*, 2019; LI e TAN, 2014).

Aliada à temática anterior, a simulação molecular configura-se como uma excelente ferramenta no estudo de novos sistemas para fármacos já existentes e até mesmo para novos. Dados experimentais, no contexto da engenharia e das ciências em geral, podem não ser tão triviais de se obter. Os resultados obtidos a partir das simulações apresentam alternativas e complementos aos estudos empíricos. O uso de dados preliminares juntamente com os mecanismos computacionais podem fornecer informações importantes como dados de concentração máxima de drogas por quantidade de estrutura adsorvente, além de conhecimentos qualitativos acerca das interações intermoleculares entre nanocarregadores e fármacos. (MILEO *et al.*, 2021).

Redes metalorgânicas mesoporosas MOF's (do inglês, *Metal-Organic Frameworks*) fazem parte de uma classe de estruturas que conciliam propriedades tanto de orgânicos, como de inorgânicos, e que apresentam potencial utilidade para as mais diversas aplicações (XUAN *et al.*, 2012). O estudo desses materiais a partir de simulações moleculares computacionais com drogas-teste diversas pode preconizar o desenvolvimento de novos sistemas de *drug delivery*.

2 OBJETIVOS

O presente trabalho tem por objetivo avaliar o potencial da estrutura metalorgânica mesoporosa MIL-100(Fe) como adsorvente de fármacos com destino à eventual formulação e desenvolvimento de novos sistemas de *drug delivery*, traçando um comparativo com resultados obtidos anteriormente no trabalho de Mileo *et al.* (2021).

2.1 Objetivos específicos

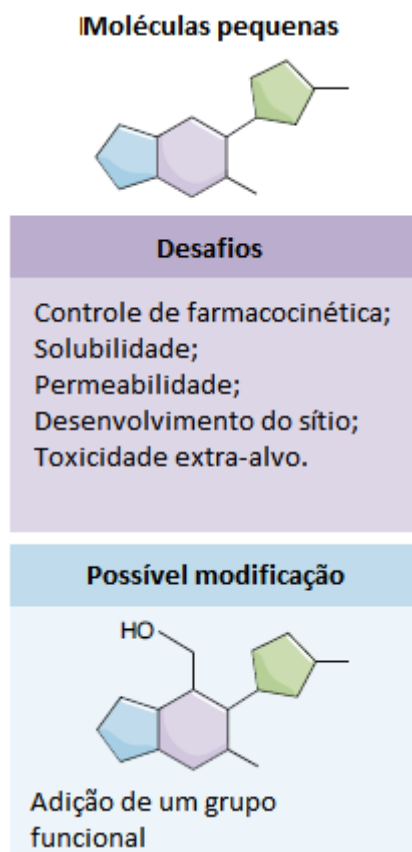
- Aplicar ferramentas computacionais por intermédio do programa BIOVIA Materials Studio para gerar simulações moleculares;
- Realizar otimização geométrica das estruturas químicas a fim de obter a melhor configuração espacial para as mesmas;
- Simular a captura de fármacos diversos com o metalorgânico MIL-100(Fe), obtendo isotermas de adsorção e discutindo, também, de forma qualitativa os principais pontos de interação MOF/fármaco;
- Comparar com dados de literatura e registrar os novos resultados obtidos, discutindo-os de forma crítica.
- Sugerir novos pontos a serem estudados nos sistemas gerados.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Drug Delivery

A entrega de drogas promissoras em seus respectivos sítios de ação de forma eficaz faz com que se tenha terapias de potencial utilização. Isto é, a droga em si, devido à sua própria natureza, apresenta limitações a serem vencidas para que a sua plena aplicação prospere através de estratégias de transferência desta à região sob a qual a mesma deve agir (VARGASON *et al.*; MOLLAZADEH *et al.*, 2021). A figura 1 evidencia um exemplo genérico de aplicação do conceito de *drug delivery*.

Figura 1 – Desafios e eventual estratégia a ser aplicada para moléculas pequenas utilizadas como drogas.



Fonte: Vargason *et al.* (2021), adaptado.

Através da imagem acima, é possível tomar nota de que moléculas pequenas recorrentemente apresentam algumas problemáticas, como maior necessidade de controle da cinética farmacológica, baixa solubilidade, permeabilidade insuficiente e uma certa carência acerca da eficiência de entrega ao sítio de ação no corpo humano,

bem como a toxicidade da droga fora desse alvo. Uma possível estratégia para mitigar os problemas de solubilidade e de permeabilidade seria a inserção de um grupo funcional polar, para que se pudesse estabelecer uma melhor interação com a água. Ainda segundo Vargason *et al.*, existem 5 gerações de terapêuticos: moléculas pequenas (conforme já discutido), proteínas e peptídeos, anticorpos, ácidos nucleicos e, por fim, células vivas. Cada qual detém desafios a serem contornados e o uso de uma estratégia adequada para a entrega da droga é fundamental para garantir, antes de tudo, o bem-estar do paciente. Um outro exemplo a ser citado é o de proteínas de grande extensão geométrica que podem ser associadas a facilitadores de permeabilidade, de forma a assegurar que estas conseguirão atingir o seu alvo.

Os tipos de estratégias envolvem três abordagens: alterações estruturais da droga, mudanças no microambiente que cerca o fármaco e o próprio *drug delivery*. Como discutido anteriormente, a adição de um grupo funcional que melhora a solubilidade uma molécula pequena encaixa-se como uma alteração estrutural. Já o encapsulamento de uma dada proteína, por exemplo, representaria uma adaptação no ambiente imediatamente próximo ao terapêutico. Por fim, a junção desses dois métodos em um sistema sinérgico forma o até então discutido *drug delivery*.

Como o foco do presente trabalho é estudar a capacidade adsorvente da estrutura mesoporosa MIL-100(Fe) – bem como suas características qualitativas – através do encapsulamento de diferentes fármacos-teste, o sistema de *drug delivery* aqui abordado envolve a aplicação de moléculas pequenas como drogas de estudo, utilizando para isso alterações no microambiente da estrutura molecular, isto é, neste caso, o aprisionamento da droga nas gaiolas porosas da MOF, na tentativa de reter a liberação mais acelerada do princípio ativo.

3.2 MIL-100(Fe)

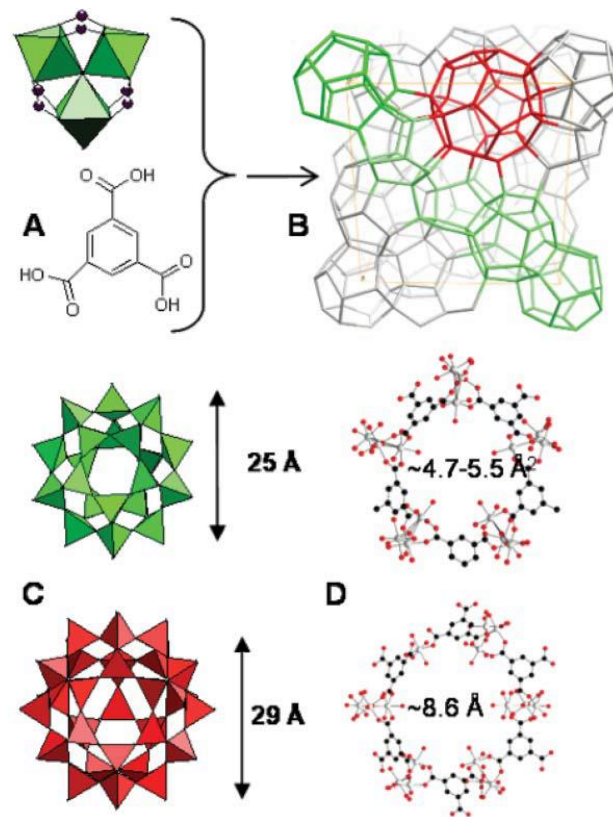
A farmacocinética e a farmacodinâmica são os fatores que regem fortemente o tempo de meia-vida das drogas e estão intimamente ligadas à eficácia do tratamento proposto ao paciente (VARGASON *et al.*; MOLLAZADEH *et al.*, 2021). Portanto, regular esses parâmetros é de fundamental importância para a formulação de um sistema de entrega eficaz. A literatura relata que o uso de nanocarregadores em sistemas de *drug delivery* apresenta considerável influência sobre os termos supracitados (MOLLAZADEH *et al.*, 2021; LOMBARDO *et al.*, 2019; WANG *et al.*,

2018), reduzindo a toxicidade, otimizando a cinética e melhorando a entrega da droga em regiões-alvo.

As MOFs (do inglês, *Metal-Organic Frameworks*) são materiais que se formam a partir do arranjo entre íons metálicos (como ferro, cromo e alumínio, por exemplo) e cadeias orgânicas (podendo variar entre moléculas com grupos sulfonados, íons carboxilato, etc.), que abraçam o metal como ligantes deste. Diversos arranjos podem ser alcançados a depender das condições reacionais de formulação da estrutura, gerando uma ampla variedade de conformações no espaço tridimensional, cada qual com diferentes propriedades que incluem, geralmente, alta porosidade e estabilidades química e térmica. Potenciais possibilidades se abrem a partir disto, como a utilização de MOFs para várias aplicações, como catálise, armazenamento de gases e, em especial, para *drug delivery* (QUIJIA *et al.*, 2021; YANG *et al.*, 2014).

A estrutura MIL-100(Fe) (MIL: *Materials of Institute Lavoisier*) é composta por duas subunidades básicas: o trímero de ferro III (em que cada vértice do ferro octaédrico corresponde um ligante conectado ao metal) e o 1,3,5-BTC (do inglês, *benzene tricarboxylic*) ou simplesmente ácido trimésico, como representado pela figura 2 (HORCAJADA *et al.*, 2007). O estudo de Horcajada foi fundamental para relatar a síntese com êxito da estrutura, que fora gerada a partir da seguinte composição reacional: 1,0 Fe⁰ : 0,66 1,3,5-BTC : 2,0 HF : 1,2 HNO₃ : 280 H₂O. A metodologia descreve a manutenção da mistura à 150°C em um autoclave com rampas de aquecimento de 12h e de resfriamento de 24h. O pH, mantido ácido durante a reação principalmente devido ao ácido trimésico, fora neutralizado posteriormente com seguidas lavagens com água deionizada à quente. A difração de raio X aplicada sobre o sólido cristalino obtido identificara o mesmo arranjo tridimensional apontado para a MIL-100(Cr), foco do estudo de Férey *et al.* (2004). Ainda segundo o trabalho realizado, fora averiguada a permanência dos poros da MIL-100(Fe) através de adsorção de N₂ e a estabilidade térmica da estrutura por difratometria térmica de raio X, que permanecera íntegra até 270°C.

Figura 2 – Descrição visual da estrutura MIL-100(Fe)



Fonte: Férey *et al.* (2004)

Em “A” e “B”, através da figura 2, tem-se as subunidades formadoras da MIL-100(Fe) e a representação tridimensional simplificada da estrutura formada, respectivamente. É perceptível a geração de duas gaiolas moleculares, em “C”: uma menor, de 25 Å de diâmetro, e outra maior, de 29 Å. Os poros, em “D”, que servem de entradas para as cavidades dividem-se em pentagonais, de 4,7 à 5,5 Å de largura, e hexagonais, de aproximadamente 8,6 Å.

3.2.1 Métodos de Encapsulamento

Há três mecanismos gerais de encapsular drogas em estruturas metalorgânicas (QUIJIA *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2018), que envolvem principalmente o uso de solventes compatíveis com o fármaco a ser carregado; dentro do sistema líquido, o intuito do solvente é estabelecer um meio para com o qual o terapêutico consiga se transladar até o local de armazenamento dentro da MOF:

1. Encapsulamento direto: através de ligações covalentes e não-covalentes entre droga e sítios/poros/cavidades da MOF;
2. Auto-montagem direta: quando a droga é ligada à estrutura porosa durante o processo de formação da mesma, em que a molécula terapêutica conecta-se à MOF por ligações de coordenação;
3. Estratégia pós-síntese: o fármaco é adicionado à MOF em uma etapa posterior à formação e purificação da estrutura metalorgânica.

A julgar pelo estudo de Harcajada *et al.* (2008), baseado na utilização de solventes para proporcionar o carregamento da ibuprofeno até os sítios de interação e os interiores das gaiolas moleculares das estruturas MIL-53(Cr) e MIL-53(Fe), no geral, não fora observada considerável influência de temperaturas maiores e impregnações repetitivas. Entretanto, o tipo de solvente, o tempo de contato e a razão mássica entre ibuprofeno e MOF no meio líquido foram fatores cruciais para determinar a quantidade adsorvida da droga em questão.

Em adição a estes fatos, o trabalho de Cunha *et al.* (2013) demonstrara que a quantidade mássica percentual adsorvida de cafeína na MIL-100(Fe) ($49,5 \pm 1,9$ %) fora menor do que o valor calculado teoricamente (65,8 %). Isto se deve, em especial, ao fato supracitado: a influência do solvente utilizado. O etanol, usado como meio para realização do experimento, por se tratar de uma substância polar, acabou sendo adsorvido em ligações de coordenação pelos sítios metálicos insaturados, comprometendo a abertura dos poros e o acesso da cafeína ao interior das gaiolas e fazendo com que a maior parte da quantidade adsorvida da droga se desse através das aberturas hexagonais.

Todavia, outras técnicas, ao serem utilizadas de forma conjunta, podem contornar em certo nível os problemas relacionados à natureza do solvente, como a descrita pelo estudo de Matsuyama *et al.* (2014). Neste trabalho, é feito o uso de dióxido de carbono supercrítico para realizar a secagem da MIL-100(Fe) e garantir maior acesso do fármaco aos sítios e aos poros da estrutura, sendo utilizado também juntamente com o solvente hexano para proporcionar maior carregamento do ibuprofeno para o interior do metalorgânico. Por outro lado, no estudo de Souza e Tan (2020), tem-se a utilização de técnicas denominadas “mecanoquímicas”, nas quais há o desuso por completo de solventes, sendo utilizadas pequenas esferas de aço inoxidável em agitação mecânica com os reagentes formadores da MIL-100(Fe) e a

droga a ser encapsulada em um dos processos empregados, por exemplo. Ainda segundo o último trabalho, a formação do complexo desejado fora assegurada por difração de raios X.

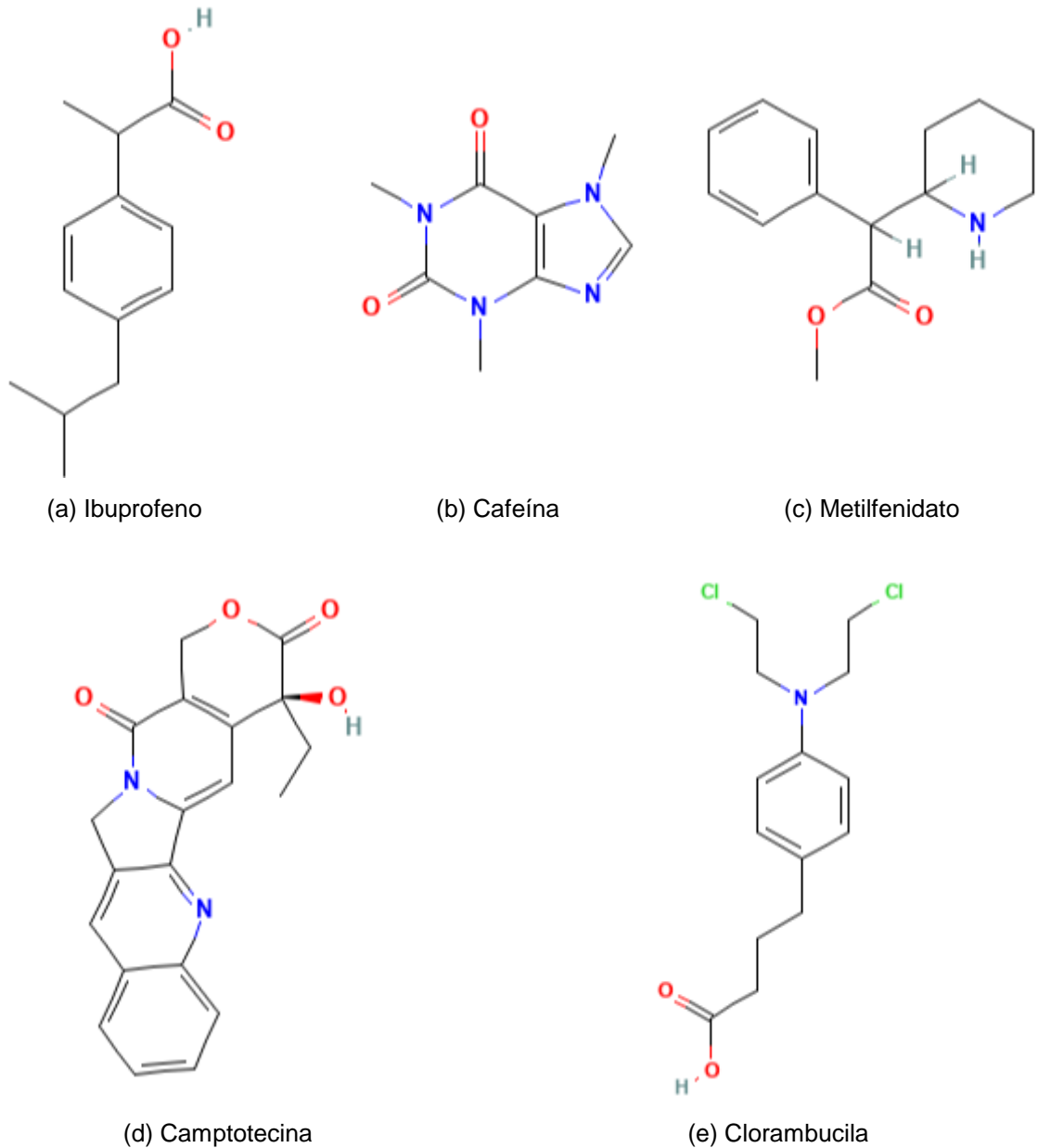
3.2.2 Biotoxicidade

Em um trabalho *in vivo* conduzido por Baati *et al.* (2013), fora documentado um completo procedimento sobre o estudo da toxicidade de algumas MOFs – dentre elas, a MIL-100(Fe) –, abordando desde a administração intravenosa em ratas *Wister* adultas até o metabolismo e conseguinte excreção. A fim de determinar a dose letal, diferentes concentrações foram testadas (30, 50, 110 e 220 mg/Kg) em aplicações de soluções 10% de glicose. Nenhuma morte ou outros efeitos tóxicos foram observados em até sete dias após a administração. Em todas as estruturas metalorgânicas estudadas, há uma captura em massa das quantidades aplicadas pelo fígado e baço. Em ambos os órgãos, não foram relatadas anomalias persistentes em suas funções. Ademais, as MOFs foram reduzidas aos seus constituintes básicos (ferro e ligantes orgânicos), havendo suas posteriores eliminações acontecido por meio de urina e fezes sem qualquer forma de metabolismo pelos seres estudados. Ainda segundo o estudo, com relação ao ferro, houvera um pico transitório de detecção do mesmo nos órgãos supracitados, causando um aumento do estresse oxidativo, porém completamente reversível por vias do próprio organismo, excretando-o e mantendo a homeostase. Por fim, ressalta-se o interesse nessas estruturas porosas que podem aumentar a eficiência na entrega de drogas sem comprometer consideravelmente a toxicidade devido a sua biodegradabilidade.

3.3 Drogas de estudo

São, ao todo, cinco as drogas abordadas no presente trabalho: ibuprofeno, cafeína, metilfenidato, camptotecina e clorambucila, figura 3. As duas primeiras detêm a função de validar o modelo computacional aplicado, devidamente descrito na seção de Metodologia. A base de comparação, em relação aos resultados obtidos para cafeína e ibuprofeno, é o estudo realizado por Mileo *et al.* (2021), que aborda também as duas moléculas e apresenta interessantes resultados acerca da adsorção proporcionada pela MIL-100(Fe).

Figura 3 – Fármacos de estudo



Fonte: PubChem

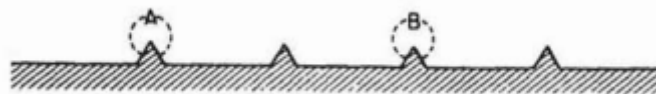
Os demais terapêuticos apresentam-se como potenciais candidatos a formarem novos sistemas de *drug delivery* com a MIL-100(Fe). A droga metilfenidato carrega consigo o desafio de ajuste da sua farmacocinética, regulando principalmente o tempo de meia-vida. O fármaco, sendo de uso controlado para tratamento de TDAH (Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade), ocasiona alguns efeitos colaterais que podem ser mitigados em uma eventual liberação controlada, justificando seu estudo neste trabalho (VARGASON *et al.*, 2021; ADLER *et al.*, 2009).

Por fim, Mileo *et al.* (2021) cita a relevância do estudo de drogas utilizadas no tratamento de câncer em sistemas nos quais uma estrutura porosa as encapsula. Camptotecina e clorambucila foram abordadas em trabalhos passados em procedimentos distintos para *drug delivery* (MOLLAZADEH *et al.*, 2021), discutir a adsorção das mesmas dentro da estrutura cristalina da MOF MIL-100(Fe) é, também, um dos focos do presente trabalho.

3.4 Adsorção

Muitos processos químicos industriais e do próprio cotidiano ocorrem porque há a interação entre duas fases físicas distintas, que podem ser sólido-gás, sólido-líquido, líquido-gás e líquido-líquido. Quando há a captura das moléculas de uma fase pela outra através de interações físicas e/ou químicas, ocorre o fenômeno denominado de adsorção. A substância adsorvida recebe o nome de adsorbato, enquanto que a espécie/estrutura que promove a adsorção é chamada de adsorvente. É possível identificar tal evento ao observar a concentração de uma dada espécie na interface de contato entre as duas fases. A figura 4 evidencia, de maneira lúdica, como aconteceria a adsorção de duas espécies, A e B, em uma superfície sólida. Os compostos, que podem ser átomos, moléculas ou quaisquer complexos moleculares, ficam retidos em pontos específicos de forte interação, denominados de sítios (FOGLER, 1999; DĄBROWSKI, 2001).

Figura 4 – Representação esquemática de adsorção em meio sólido



Fonte: Fogler (1999)

Ainda segundo os autores supracitados, havendo equilíbrio entre a quantidade acumulada de um adsorbato e a sua pressão parcial – ou sua concentração no meio fluido –, é possível construir um gráfico que estabeleça essa relação para uma dada temperatura constante. O gráfico em questão caracteriza a isoterma de adsorção, que proporciona informações importantes acerca do tipo de interação estabelecida e, principalmente, das máximas quantidades de adsorbato que podem, eventualmente, ser atingidas a partir de determinadas pressões. No caso da estrutura mesoporosa MIL-100(Fe), o fato da mesma apresentar regiões hidrofílicas e hidrofóbicas ao

mesmo tempo a torna um adsorvente de potencial utilização para capturar drogas polares e apolares (QUIJIA *et al.*, 2021).

3.5 Teoria do Funcional de Densidade

A formulação da famosa equação de Erwin Schrödinger marcou profundamente o mundo da Física, sobretudo a Mecânica Quântica. Contudo, sua contribuição se mostrara extremamente restrita não pelo baixo espectro de cobertura dos problemas existentes, mas sim pela complexidade do formalismo matemático que se é gerado até mesmo para átomos que não são muito complexos. A fim de demonstrar isto, a equação 1 aborda a descrição de um elétron no átomo de hidrogênio:

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \nabla^2 - k \frac{e^2}{|\vec{r}|} \right] \Psi(\vec{r}) = E\Psi(\vec{r}) \quad (\text{Equação 1})$$

Considerando o conteúdo no interior dos colchetes, o primeiro termo refere-se à contribuição da energia cinética, enquanto que o segundo faz jus à energia coulombiana estabelecida entre elétron e próton. Levando em conta a mesma construção matemática, segue equação 2 considerando a fórmula de Schrödinger para um átomo de hélio:

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} (\nabla_1^2 + \nabla_2^2) - 2k \frac{e^2}{|\vec{r}_1|} - 2k \frac{e^2}{|\vec{r}_2|} + k \frac{e^2}{|\vec{r}_1 - \vec{r}_2|} \right] \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2) = E\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2) \quad (\text{Equação 2})$$

De forma análoga à situação precedente, o primeiro termo é referente à contribuição cinética e os dois subsequentes são relativos às parcelas coulombianas de energia eletrostática. O último termo dos colchetes, por sua vez, quantifica a repulsão elétrica elétron-elétron e é responsável por tornar a solução analítica impossível de ser obtida. Neste caso, a solução numérica é uma alternativa a ser abordada para solucionar o sistema. Entretanto, para átomos mais pesados, devido ao número cada vez maior de elétrons, a complexidade do sistema sobe exponencialmente (MARQUES, BOTTI, 2006).

Todavia, futuramente uma nova abordagem seria proposta por Kohn e Hohenberg (1964): o uso de uma densidade eletrônica distribuída ao redor do átomo substituiria a contabilização matemática elétron a elétron. Os demais pontos de

complemento a esta nova estratégia viriam no ano seguinte com os estudos de Kohn e Lu Sham (1964). A união dos trabalhos formara a base do que conhecemos hoje por Teoria do Funcional de Densidade DFT (do inglês, *Density Functional Theory*). Com o posterior desenvolvimento e popularização da ciência da computação, houvera o cenário ideal para implementar as até então recentes teorizações.

A partir da aplicação do DFT, praticamente qualquer quantificação a ser mensurada referente ao sistema é funcional da densidade eletrônica $\rho(r)$. Funcional trata-se de uma função que recebe como parâmetro outra função. Logo, sendo $\rho(r)$ a função base que serve de condição de entrada universal, quaisquer outras características do sistema que venham a depender desta, são funcionais (MARQUES, BOTTI, 2006).

Um dos fundamentos essenciais do DFT, introduzido por Kohn e Lu Sham, teoriza o “mergulho” dos elétrons do átomo em um potencial elétrico, não havendo, portanto, repulsão elétron-elétron, mas sim um campo potencial efetivo. A nova formulação matemática obtida a partir disto, equação 3, é relativamente parecida em termos qualitativos à equação de Schrödinger:

$$v_{KS}[\rho](\vec{r}) = v_{ext}(\vec{r}) + v_{Hartree}[\rho](\vec{r}) + v_{XC}[\rho](\vec{r}) \quad (\text{Equação 3})$$

Em que, após a igualdade e da esquerda para a direita, o primeiro termo quantifica o campo promovido pelo núcleo positivo, o segundo é referente à relação entre o elétron e a densidade média de cargas do sistema e, por fim, o último termo correlaciona tudo aquilo que não é trivial.

Demais contribuições surgiram neste campo, porém o foco do tópico é mencionar como as simplificações abordadas pelo DFT podem produzir resultados próximos da realidade por intermédio das ferramentas computacionais.

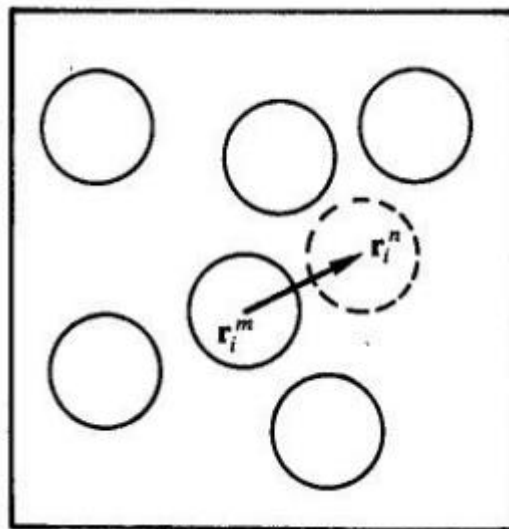
Ao construir simulações computacionais, é preciso definir antes a funcional responsável pela descrição eletrônica dos átomos e a base. De forma resumida, a funcional fará a correlação do termo não-canônico da equação 3, podendo abordar também demais simplificações/estratégias. A base é responsável pela descrição dos orbitais atômicos (MARQUES, BOTTI, 2006).

3.6 Método de Monte Carlo

Dentro do contexto das simulações computacionais, existem várias formas de se abordar os átomos e moléculas, como através de cálculos DFT, de Dinâmica Molecular e de Monte Carlo. Este último, por sua vez, preconizado por Stanislaw Ulam e publicado no artigo *Monte Carlo Method* com autoria de Ulam e John Von Neumann, é baseado em gerar tantas configurações quanto possível para um mesmo problema de forma aleatória e observar quantas vezes um determinado padrão se repete. Stanislaw, ao estudar de forma crítica um jogo de cartas, concluiu que eventualmente seria mais proveitoso avaliar quantas vezes obteria sucesso em sua dinâmica do que calcular por meio de análise combinatória. Entretanto, para problemas mais complexos o grau de dificuldade em aplicar o método subiria de forma considerável. Com a chegada e o subsequente desenvolvimento das ferramentas computacionais, o método fora implementado ao uso em computadores para aplicações, principalmente, em cálculos moleculares (VON NEUMANN, ULAM, 1951; NASSER, 2012).

O algoritmo de Metropolis *et al.* (1953) introduzira a natureza randômica do Método de Monte Carlo no contexto das simulações moleculares. A fim de entender melhor como funciona a geração de movimentos aleatórios dentro do referido processo e, principalmente, a aceitação deles, considere uma caixa de simulação com algumas partículas inclusas, figura 5:

Figura 5 – Esquematização de simulação Monte Carlo



Fonte: Allen e Tildesley (1987)

Para que haja a destruição da partícula em cheque (estado “m”) e sua subsequente recriação em um novo ponto no espaço (estado “n”), é calculada a diferença de

energia potencial provocada pelo movimento randômico, equação 4, em que os somatórios quantificam as interações da partícula “i” com todos as demais presentes dentro de um raio em que as forças externas não podem ser desprezadas (raio de *cutoff*), excluindo-se a própria partícula “i”:

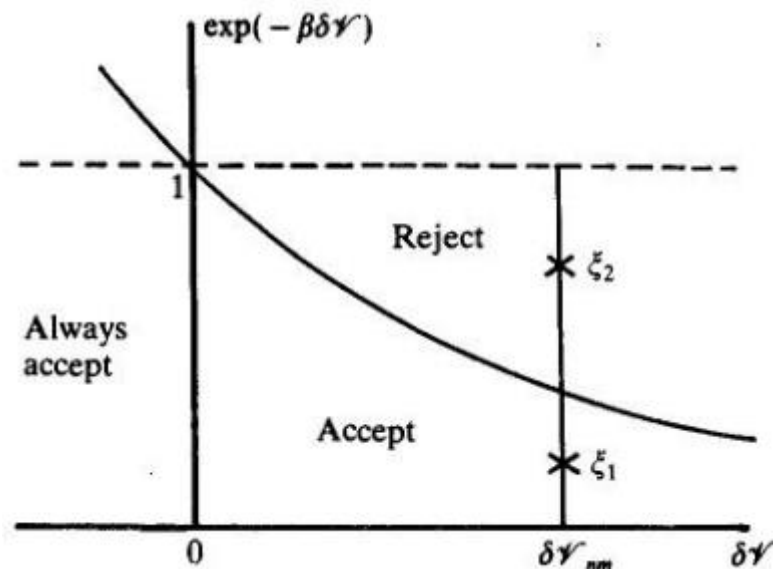
$$\delta\mathcal{V}_{nm} = \sum_{j=1}^N v(r_{ij}^n) - \sum_{j=1}^N v(r_{ij}^m) \quad (\text{Equação 4})$$

Se a diferença de energia for negativa, então há uma maior probabilidade de que o novo estado “n” aconteça em relação ao estado antigo “m” e o movimento é aceito. Caso a mudança de energia seja positiva, é calculada a probabilidade ρ_n/ρ_m através da equação 5:

$$\frac{\rho_n}{\rho_m} = \exp(-\beta * \delta\mathcal{V}_{nm}) \quad (\text{Equação 5})$$

Sendo β o fator de Boltzmann. Feito isto, é gerado então um número aleatório ξ entre 0 e 1, caso ρ_n/ρ_m esteja acima do valor produzido randomicamente, o movimento é aceito. Caso contrário, é recusado (ALLEN, TILDESLEY, 1987; ADAMS, 1975). A figura 6 traz um resumo intuitivo sobre o processo descrito.

Figura 6 – Critérios de aceitação de movimentos moleculares Monte Carlo



Fonte: Allen e Tildesley (1987)

Portanto, para que a contabilização da energia seja possível – a fim de determinar qual movimento molecular deve ser aceito ou não, através da equação 5

e do gráfico da figura 6 – é necessário um método para o cálculo do potencial dos estados randômicos gerados pela simulação, para que se possa obter a diferença de energia. Para tanto, o denominado Campo de Força é um conjunto de funções matemáticas aplicadas a um sistema para reproduzir o comportamento das moléculas, calculando suas interações internas e externas; sendo essas equações parametrizadas para que possam refletir a realidade de forma precisa (VERLI, 2014). Tal elemento é o que fornece a energia do sistema, calculada pela equação 6:

$$U = U_{\text{dispersão}} + U_{\text{repulsão}} + U_{\text{Coulomb}} \quad (\text{Equação 6})$$

Expandindo os dois primeiros termos, $U_{\text{dispersão}}$ e $U_{\text{repulsão}}$, por meio da teoria do potencial de Lennard-Jones (JONES, 1924), encontra-se a equação 7:

$$U_{\text{dispersão/repulsão}} = 4\varepsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r} \right)^6 \right] \quad (\text{Equação 7})$$

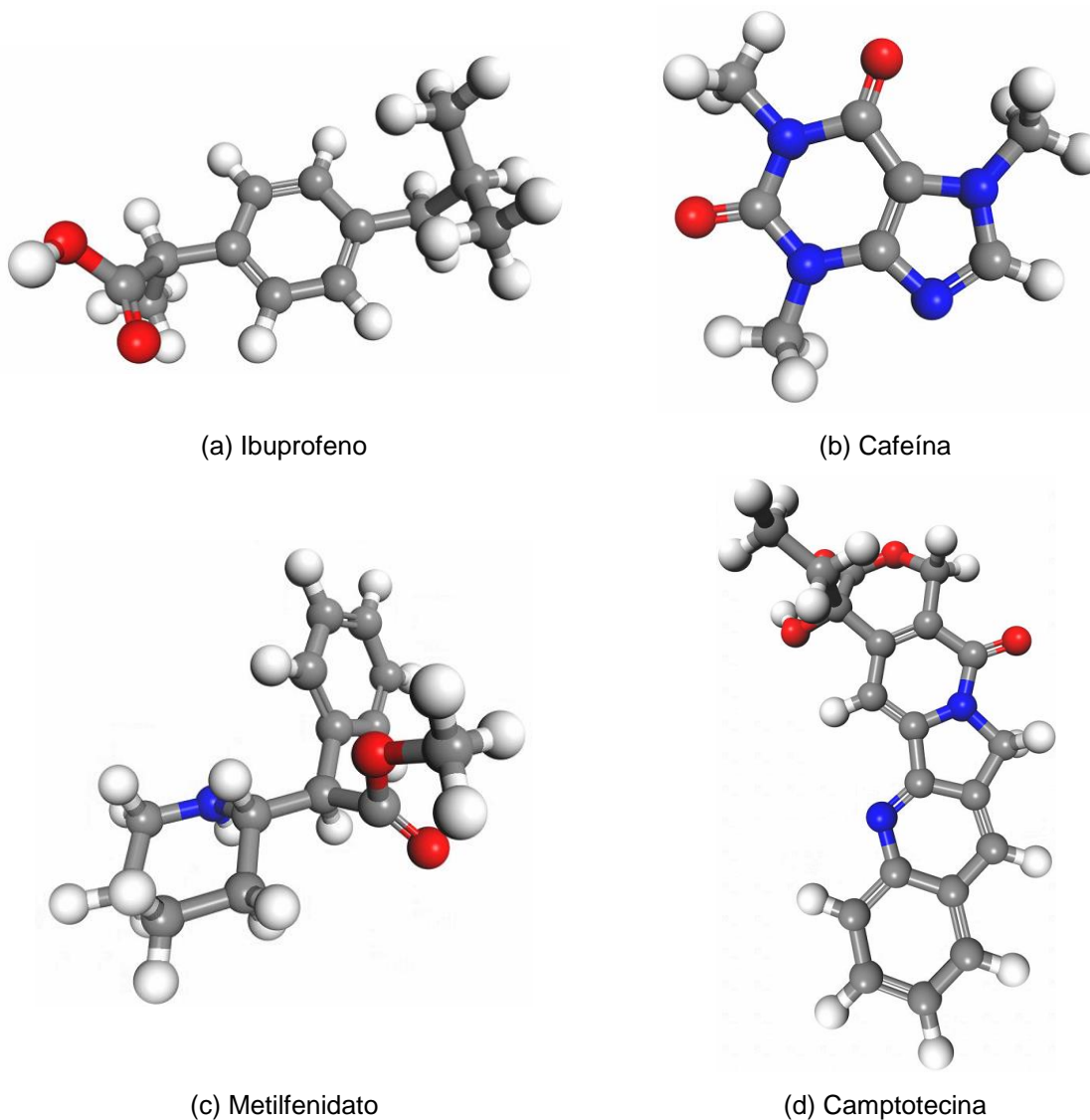
Em que r é a distância interatômica, σ é o comprimento sob o qual o potencial vai à zero e ε o mínimo de energia possível a ser gerado por ambas as interações. O primeiro termo interno aos colchetes representa as forças repulsivas das nuvens eletrônicas dos átomos, enquanto que o segundo termo quantifica as forças atrativas de curto alcance. A calibração dos parâmetros σ e ε a partir de dados experimentais bem fundamentados permite que o campo de força contabilize de forma eficaz a energia do sistema. Ademais, a fim de gerar menos esforço computacional, diferentes maneiras podem ser abordadas para o cálculo de U_{Coulomb} , como o método da soma de Ewald (FRENKEL e SMIT, 2001).

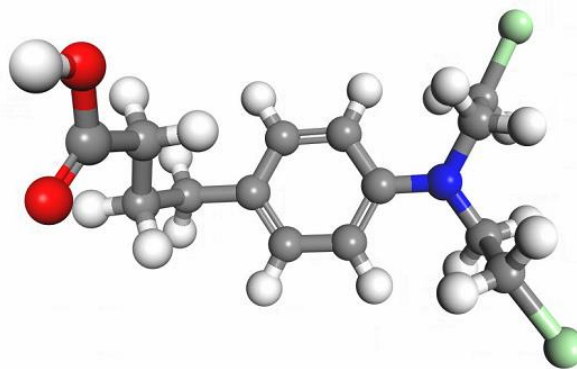
4 METODOLOGIA

4.1 Otimização geométrica das drogas

O foco do presente trabalho é avaliar, essencialmente, de forma qualitativa a adsorção das drogas de estudo na estrutura mesoporosa MIL-100(Fe). Para tanto, as estruturas dos fármacos foram coletadas através do banco de dados do site PubChem e aplicadas ao programa *BIOVIA Materials Studio*. A figura 7 reúne as representações das mesmas no *software*. As esferas de cores cinza, branco, vermelho, azul escuro e verde são respectivos aos átomos carbono, hidrogênio, oxigênio, nitrogênio e cloro, respectivamente.

Figura 7 – Drogas de estudo no *Materials Studio*





(e) Clorambucila

Fonte: Autor.

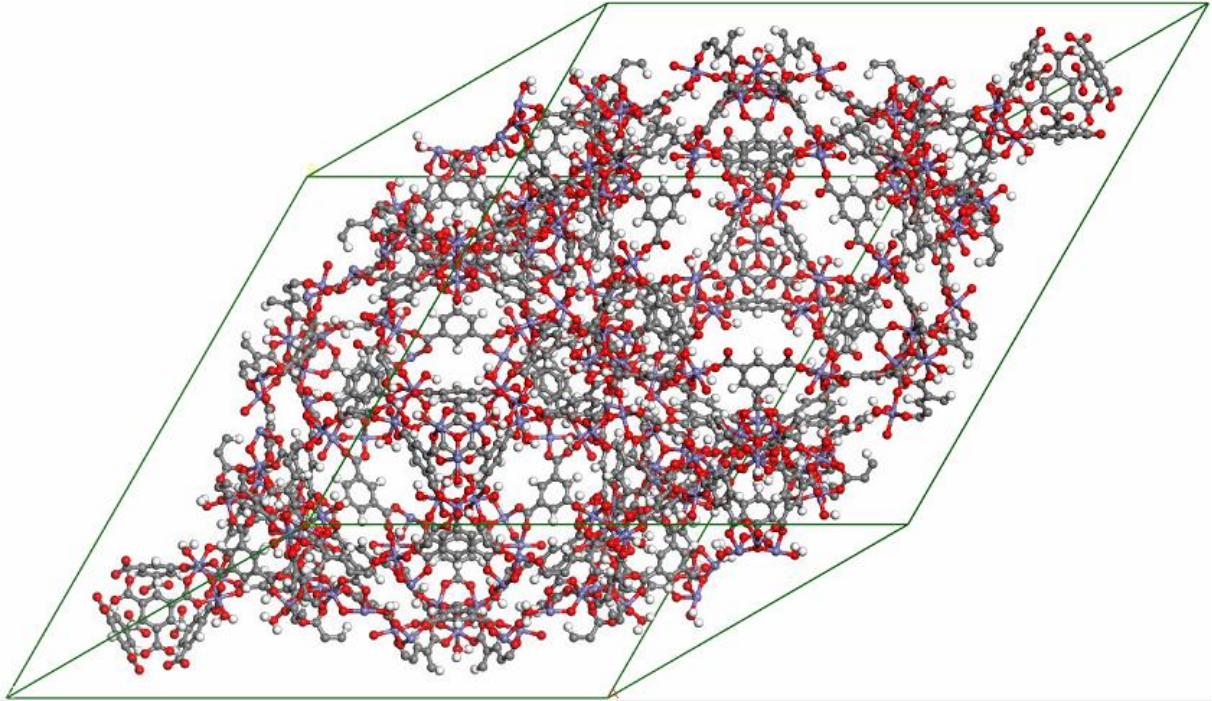
As drogas em questão foram aplicadas a um processo de Otimização Geométrica, que consiste em redimensionar as ligações e os ângulos entre os átomos de forma a obter a melhor configuração tridimensional possível para as moléculas, minimizando a energia interna e relaxando as tensões internas. Para tanto, fora utilizada a extensão Dmol3 do *Materials Studio* (própria para cálculos DFT), valendo-se do funcional B3LYP e da base DNP (do inglês, *Double Numerical Plus Polarization*) que proporciona uma maior acurácia ao cálculo dos orbitais, segundo o próprio programa. Todos os critérios de tolerância e convergência foram utilizados como de qualidade “*fine*”, denominação proposta pelo *software*. As cargas reais dos átomos foram determinadas também dentro do cálculo através da opção “*ESP Charges*”, bem como a contabilização dos potenciais eletrostáticos de cada molécula.

4.2 Quantificação das cargas atômicas da MIL-100(Fe)

A célula unitária da MIL-100(Fe) fora gentilmente concedida pelo Laboratório de Modelagem e Simulação 3D (Lab3D) da Universidade Federal do Ceará (UFC), figura 8, sendo construída a partir do trabalho de Mileo et al. (2021). Ainda segundo o mesmo, o flúor fora substituído por grupos hidroxila sem elevada discrepância do modelo, visto que esta é uma alteração comum quando se trata de estudos computacionais. Estando a estrutura cristalina já otimizada geometricamente, o esforço do corrente trabalho concentrou-se em quantificar as cargas de cada átomo dentro do metalorgânico. Como a estrutura é periódica e contém uma quantidade inviável de átomos para considerar um eventual cálculo quântico por meio de ferramentas DFT (devido ao enorme esforço computacional), uma alternativa para contornar o problema encontra-se na representação da MOF como um todo através

de pequenos “recortes” da estrutura, que podem fornecer dados aproximados e satisfatórios acerca da distribuição de cargas.

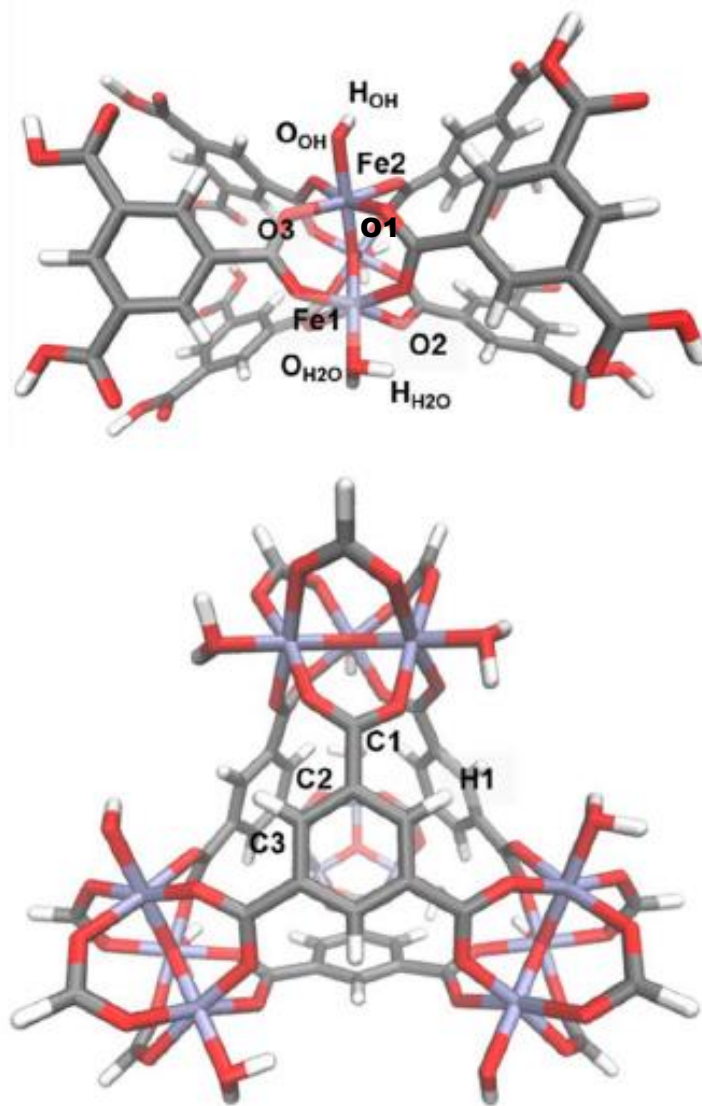
Figura 8 – MIL-100(Fe) no *Materials Studio*



Fonte: Autor

A abordagem utilizada por Mileo *et al.* (2021) propõe a divisão da MOF em unidades menores, chamadas *clusters*, figura 9. O esquema de cores permanece o mesmo, com adição apenas do azul anil para representar o átomo de ferro. Tal estratégia é possível por conta dos mesmos arranjos que se repetem ao longo da estrutura cristalina. Logo, se a carga de um tipo característico de átomo – isto é, o mesmo elemento conectado aos mesmos ligantes – é quantificada, o valor pode ser transposto aos demais átomos semelhantes. O próprio autor utiliza uma codificação própria para facilitar o entendimento: C1 é relativo ao carbono do grupo carboxilato, apresentando ressonância; C2 e C3 são os carbonos do anel benzênico, provenientes do ácido trifésico, sendo aquele o diretamente ligado ao grupo carboxilato e este o que está conectado ao hidrogênio do anel aromático (H1). O2 é o oxigênio diretamente ligado ao ferro que detém uma molécula de água adsorvida (Fe1) e O3 trata-se do oxigênio que interage com o ferro ligado ao grupo hidroxila (Fe2), ambos são pertencentes ao agrupamento (COO⁻). O tipo O1 é referente ao oxigênio que interliga os três átomos de ferro do trímero férrico. Ademais, os tipos relacionados à água adsorvida são O_{H2O} E H_{H2O} e, à hidroxila, O_{OH} e H_{OH}.

Figura 9 – Divisão em *clusters* de Mileo *et al.*

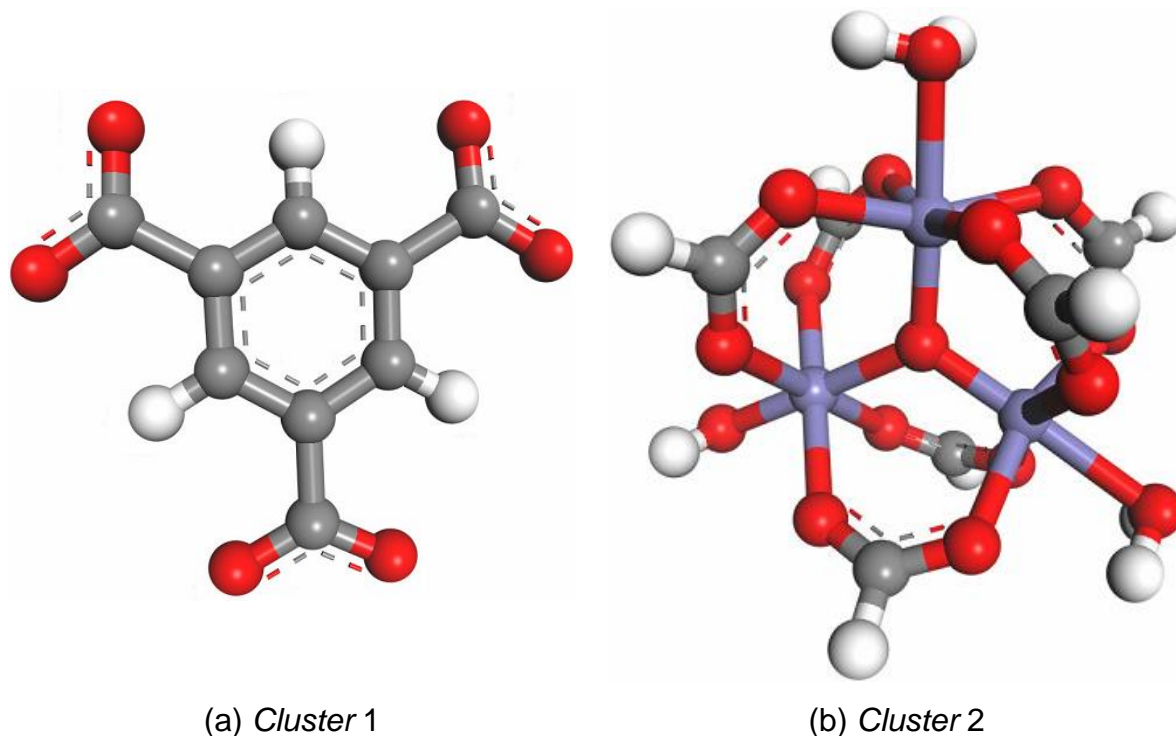


Fonte: Mileo *et al.* (2021)

A divisão abordada no presente estudo enfoca uma clivagem diferente, figura 10: reduzindo o tamanho dos *clusters*, consequentemente, o esforço computacional aplicado para calcular a carga de cada átomo tendera a diminuir também. O ligante orgânico fora separado em sua forma iônica completamente desprotonada. O ferro octaédrico e seus ligantes grupos carboxilatos – bem como demais espécies adsorvidas – também foram isolados. Para manter este último sistema saturado com todas as duas devidas ligações, fora adicionado um hidrogênio em cada carbono dos grupos carboxilatos, mantendo-os assim na forma tetravalente. A metodologia de simulação aplicada no estudo citado foi mantida, valendo-se do funcional PBE e da

base DNP+ (própria para espécies com cargas). Os mesmos critérios de tolerância e convergência da otimização geométrica das drogas foram utilizados.

Figura 10 – Proposta de divisão em *clusters*



Fonte: Autor

É válido ressaltar que, na figura 10, as estruturas clivadas contém ligações ressonantes (representadas pelas linhas tracejadas), isto é, as ligações π das duplas presentes nos grupos carboxilatos deslocam-se constantemente. É de fundamental importância que haja a contabilização desse fato para que seja realizada uma distribuição igualitária e proporcional das cargas elétricas entre os oxigênios diretamente ligados ao Fe^{+3} .

4.3 Adsorção das drogas na MIL-100(Fe)

O artigo publicado por Mileo *et al.* (2021) fora usado como referência também para os cálculos de adsorção. Os autores utilizaram GCMC (do inglês, *Grand Canonical Monte Carlo*) para obter as isotermas de adsorção. Ademais, os métodos de soma valerem-se do método de Ewald com acurácia de 10^{-6} kcal/mol para as forças eletrostáticas e do método “*Atom based*” (isto é, todos os átomos são considerados nos cálculos, sem simplificações de agrupamento) com raio de *cutoff* de 12 Å (todas as interações relativas a um dado átomo “i” são consideradas desde que estejam

dentro deste raio). A temperatura da isoterma usada fora de 310 K (equivalente a 36,85°C, que é aproximadamente a temperatura corporal interna humana). Ainda segundo a metodologia do trabalho supracitado, a quantidade de passos aplicada foi de 10^6 para o estágio de equilíbrio e de $8 \cdot 10^5$ para o de produção.

Já no presente estudo, a fim de realizar este tipo de cálculo, o módulo “*Sorption*” do programa *Materials Studio* fora utilizado, mantendo todos os parâmetros anteriores, com exceção do número de passos, sendo utilizados $1,0 \cdot 10^6$ ciclos para ambas as etapas – equilíbrio e produção –.

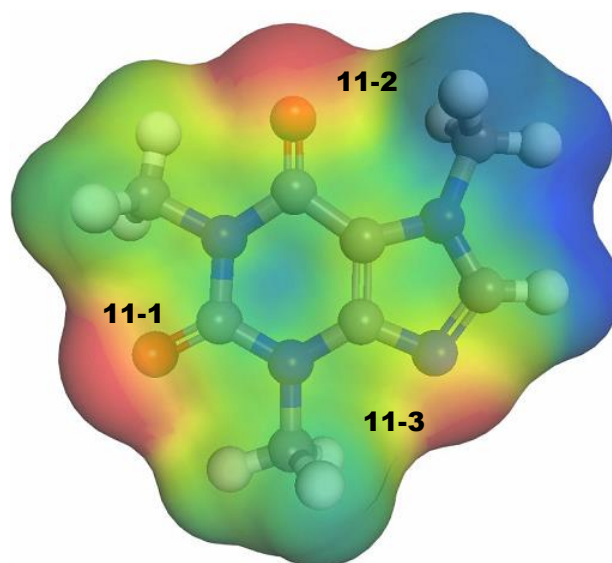
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todas as simulações DFT com o intuito de otimizar geometricamente as drogas e de relaxar suas tensões foram bem sucedidas, bem como o estudo de distribuição de cargas para os átomos da MIL-100(Fe). Ademais, as isotermas construídas a partir de simulações Monte Carlo retornaram resultados importantes a serem discutidos. Adiante, a divisão de tópicos fora realizada a fim de se entender o que fora apurado por meio de uma construção de raciocínio de caráter qualitativo.

5.1 Propriedades das drogas

Além da otimização geométrica, foco das simulações relacionadas às drogas, uma outra tarefa fora pensada para tentar encontrar indícios que pudessem explicar as isotermas: a contabilização do potencial eletrostático. A cafeína, figura 11, contém uma região no seu entorno que é relativa à área acessível da droga. O esquema de cores aplicado a esta região tridimensional reflete o potencial eletrostático gerado por seus átomos. As cores quentes são referentes aos potenciais negativos, enquanto que as cores frias representam os positivos. Vermelho e azul são relativos aos extremos dos valores negativos e positivos, respectivamente. As demais cores qualificam potenciais intermediários, isto é, valores mais brandos.

Figura 11 – Potencial eletrostático da cafeína

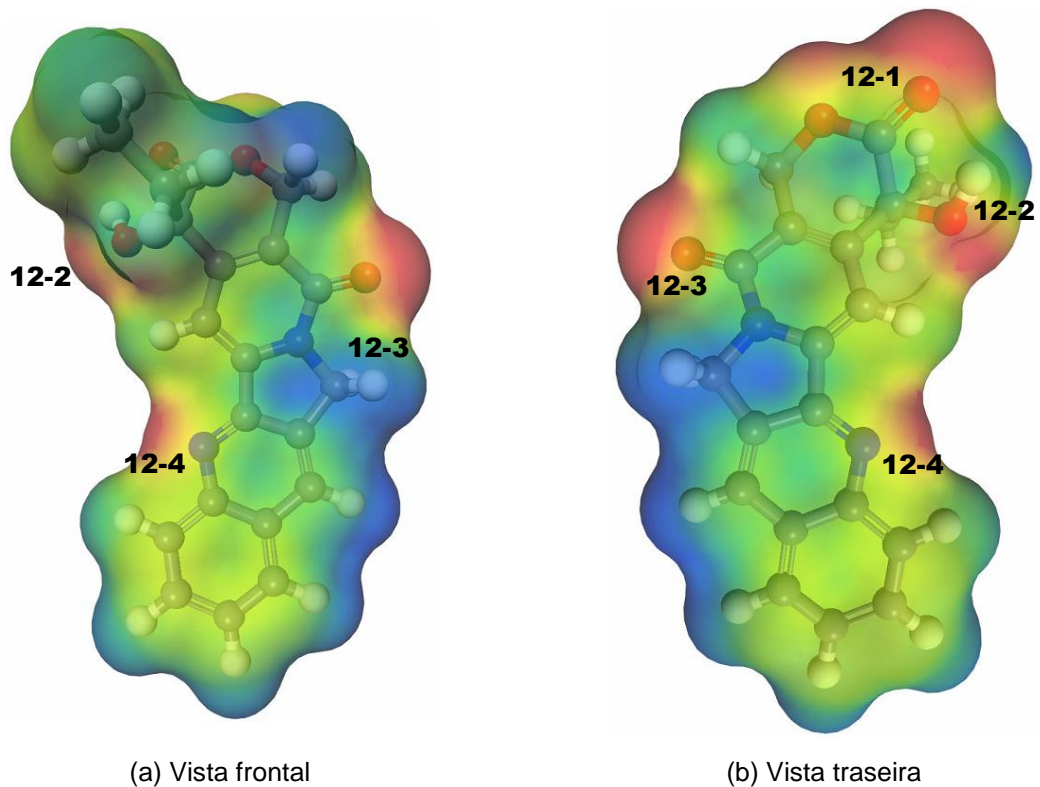


Fonte: Autor

Além disso, nos locais em que há uma mudança abrupta de cores (exemplos: verde → amarelo → vermelho, ou azul → verde → amarelo → vermelho) é de se notar que há um maior momento dipolar, em decorrência da diferença de potencial. Por consequência, essas regiões seriam mais hidrofílicas, enquanto que aquelas que não apresentam considerável mudança no esquema de cores aproximar-se-iam de interações de caráter hidrofóbico. A cafeína, por possuir três possíveis fortes pontos de interação polar (regiões 11-1, 11-2 e 11-3), apresenta uma maior variedade de possibilidades de interação com os trímeros de ferro da MIL-100(Fe), por exemplo.

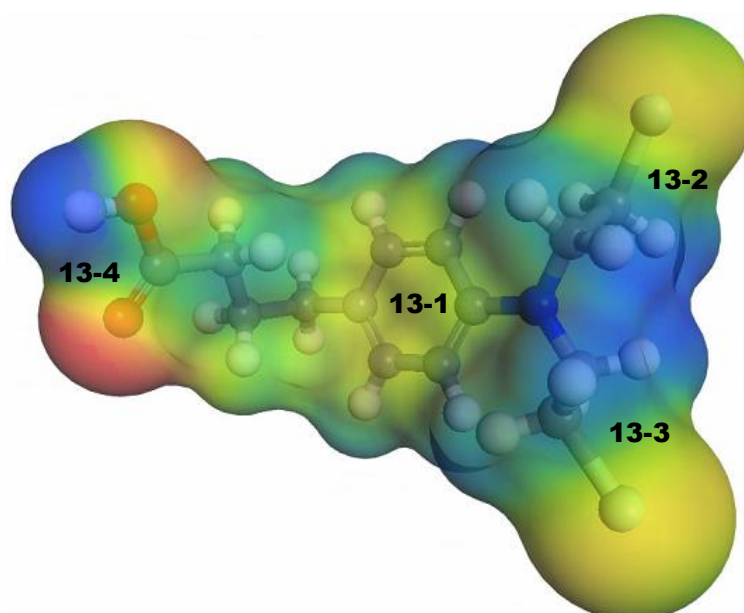
A camptotecina, figura 12, detém 4 regiões como candidatas a locais formadores de interações polares: o grupo éster (COOC) presente em um dos anéis da molécula, o ligante OH, o grupo lactama (CON) e a área ao redor do átomo de nitrogênio (regiões 12-1, 12-2, 12-3 e 12-4, respectivamente). O restante da extensão da molécula não apresenta elevadas modificações eletrostáticas, sendo majoritariamente de caráter apolar. É válido ressaltar que, em decorrência de alguns fármacos possuírem alongamentos e diferentes arranjos no espaço tridimensional, haverá a necessidade de representá-los em mais de uma perspectiva para que seja possível visualizar todas as regiões.

Figura 12 – Potencial eletrostático da camptotecina



Através da figura 13, tem-se a molécula de clorambucila e o seu potencial. Percebe-se uma maior densidade eletrônica presente no anel aromático da estrutura e ao redor dos átomos de cloro (zonas 13-1 e 13-2/13-3, respectivamente), porém de forma singela. A transição do átomo de nitrogênio para o grupo alquil e, subsequentemente, para os átomos de cloro marca uma região levemente polar. Em suma, a maior parte do comprimento da molécula não demonstra grande diferencial eletrostático. O agrupamento ácido carboxílico (COOH), entretanto, evidencia uma região de forte polaridade (localidade 13-4).

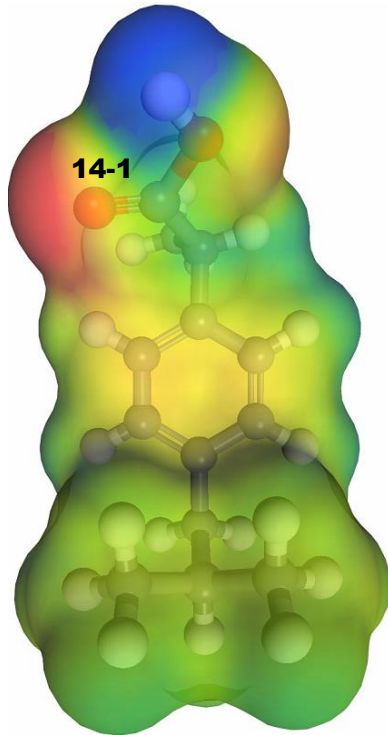
Figura 13 – Potencial eletrostático da clorambucila



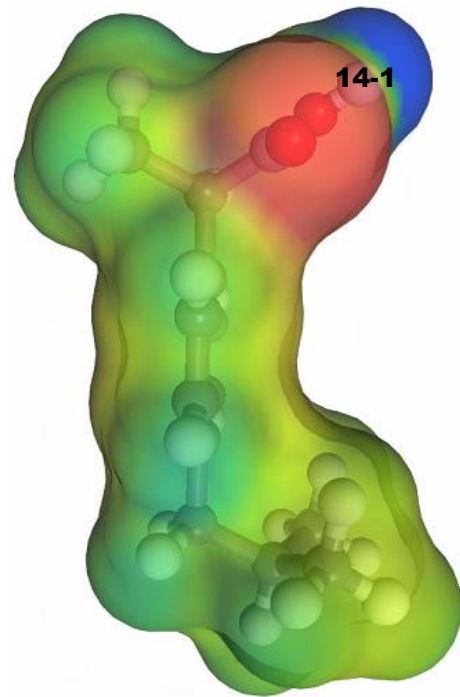
Fonte: Autor

O ibuprofeno, figura 14, apresenta majoritariamente regiões de baixos diferenciais eletrostáticos em decorrência da maior parte da molécula ser formada por um anel aromático e por grupos alquil, havendo uma pequena densidade eletrônica localizada no ciclo benzênico. Portanto, interações apolares prevaleceriam em sua maioria. Ademais, o grupo ácido carboxílico (COOH) representa a única forte região formadora de interações polares (zona 14-1).

Figura 14 – Potencial eletrostático do ibuprofeno



(a) Vista frontal

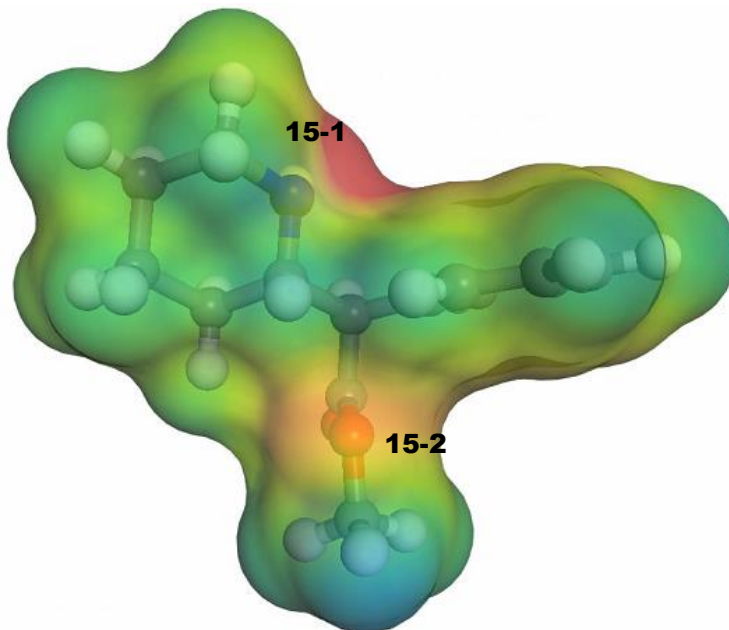


(b) Vista lateral esquerda

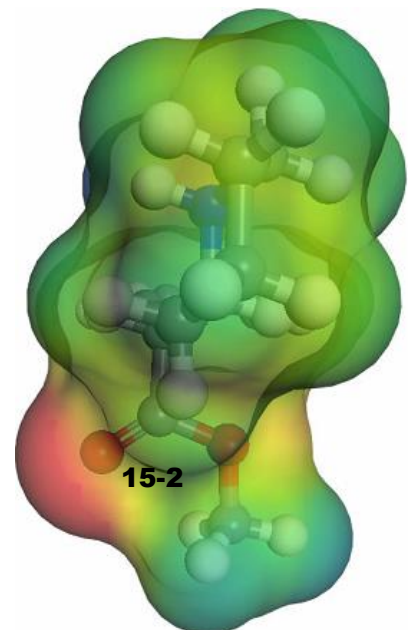
Fonte: Autor

A figura 15 contém a molécula de metilfenidato sob diferentes perspectivas, visto que a mesma possui um particular arranjo tridimensional. A escolha das vistas fora realizada de forma a contemplar visualmente todas as regiões importantes.

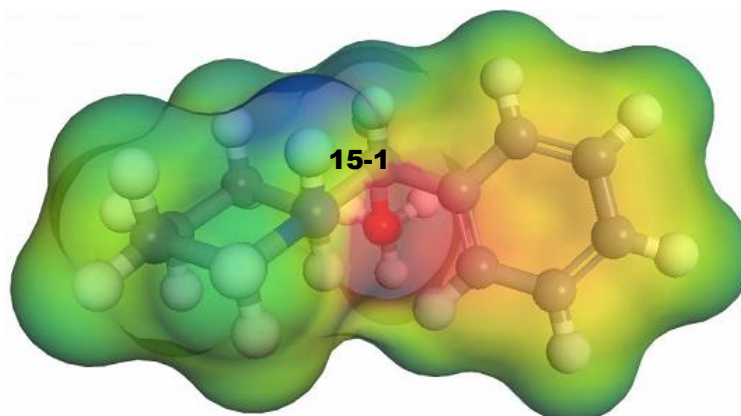
Figura 15 – Potencial eletrostático do metilfenidato



(a) Vista frontal



(b) Vista lateral esquerda



(c) Vista superior

Fonte: Autor

A área ao redor do átomo de nitrogênio com geometria piramidal e o grupo éster (regiões 15-1 e 15-2, respectivamente) demarcam os principais pontos de polaridade da molécula. Ademais, há uma pequena concentração de cargas no anel aromático e a maior parte da molécula apresenta caráter hidrofóbico.

5.2 Cargas da MIL-100(Fe)

As simulações relativas aos *clusters* da estrutura porosa MIL-100(Fe) foram bem sucedidas e retornaram valores de cargas próximos do estudo de referência, como evidenciado na tabela 1.

Tabela 1 – Comparação entre as cargas da literatura e do que fora adotado

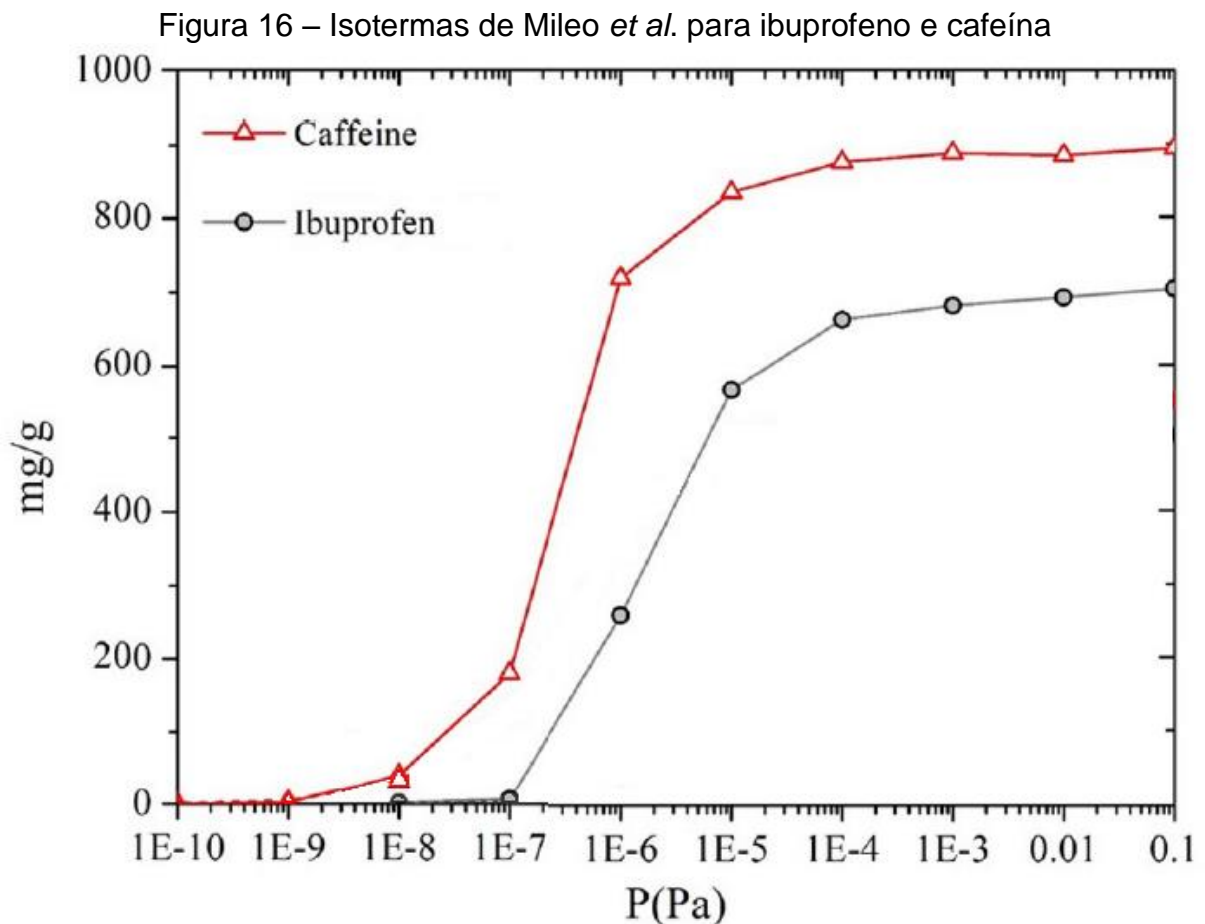
Classificação do átomo	Carga por Mileo <i>et al.</i> (2021)	Carga do presente estudo
C1	0,5117	0,6778
C2	0,0663	0,0790
C3	-0,2249	-0,3417
O1	-0,7258	-1,1020
O2	-0,6031	-0,7214
O3	-0,4405	-0,7071
O _{OH}	-0,6808	-0,7120
H _{OH}	0,3752	0,3780
Fe1	1,5777	1,7300
Fe2	1,2542	1,5990
H1	0,1575	0,1550
O _{H2O}	-0,7099	-0,7205
H _{H2O}	0,3912	0,3825

Fonte: Autor

É válido ressaltar que como existem átomos que pertencem aos dois *clusters* – como os tipos C1, O2 e O3, referentes aos átomos de carbono e de oxigênio presentes no agrupamento (COO⁻) –, uma média aritmética simples fora determinada a partir dos resultados numéricos gerados. Por fim, as cargas finais foram implementadas na MOF e, com as drogas já devidamente otimizadas espacialmente, as isotermas puderam então ser determinadas.

5.3 Isotermas de adsorção e sítios de interação

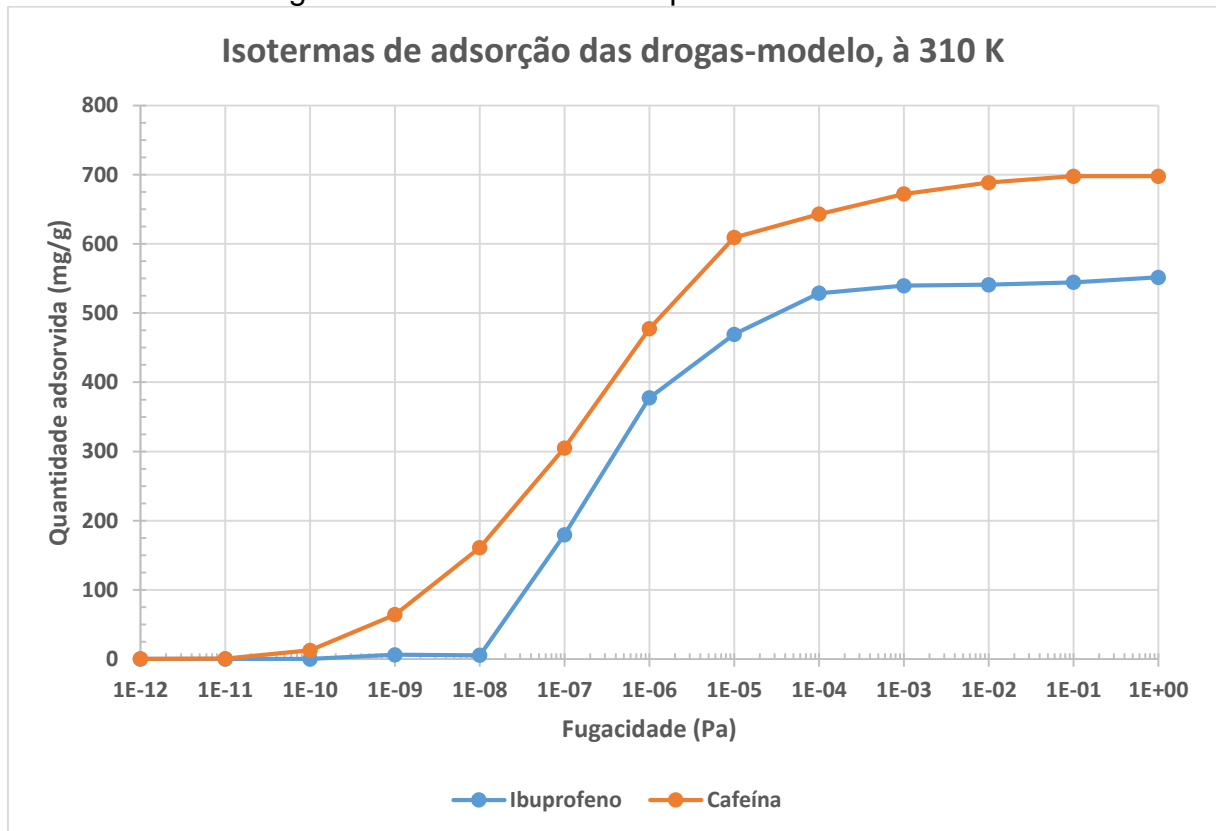
Os cálculos de Monte Carlo associados às isotermas foram finalizados com êxito, conforme figuras 17 e 18. Comparando os dados obtidos por Mileo *et al.* (2021), figura 16, com os resultados relativos às drogas modelo (ibuprofeno e cafeína) do presente estudo, figura 17, é possível notar que as curvas aqui encontradas mantiveram sua essência, preservando seu formato.



Fonte: Mileo *et al.* (2021), adaptado.

Entretanto, houvera uma antecipação das curvas na ordem de grandeza de 10^1 Pa em relação a ambas as moléculas comparando-as com o trabalho de referência. Tal diferença de resultados nos dois estudos deve ser referente às distinções nas metodologias aplicadas, principalmente devido à forma com que as cargas da MOF foram contabilizadas, bem como a forma de otimização geométrica dos terapêuticos – visto que no corrente trabalho foram aplicadas simulações quânticas para minimização das energias e subsequente rearranjo dos átomos das drogas –. Ademais, as máximas quantidades encontradas a partir das isotermas foram de 697,65 mg/g e de 551,78 mg/g para cafeína e ibuprofeno, respectivamente.

Figura 17 – Isotermas do ibuprofeno e da cafeína



Fonte: Autor

A tabela 2 traz um comparativo entre os dados encontrados e os valores de literatura, teóricos e experimentais. A quantidade máxima de cafeína adsorvida relatada por Erucar e Keskin (2016) fora coletada graficamente, sendo, portanto, uma aproximação. Os resultados de diferentes estudos, muitos encontrados em unidades diversas, foram transformados para (mg/g) a fim de facilitar a comparação.

Tabela 2 – Comparação de resultados para as drogas-teste

Droga-teste	Carregamentos máximos (mg/g)		
	Previsão do presente estudo	Literatura teórica	Literatura experimental
Cafeína	698 ¹	920 ² , 658 ³ , ~750 ⁵	495 ³
Ibuprofeno	552 ¹	703 ² , 645 ⁴ , 570 ⁵	347 ⁶

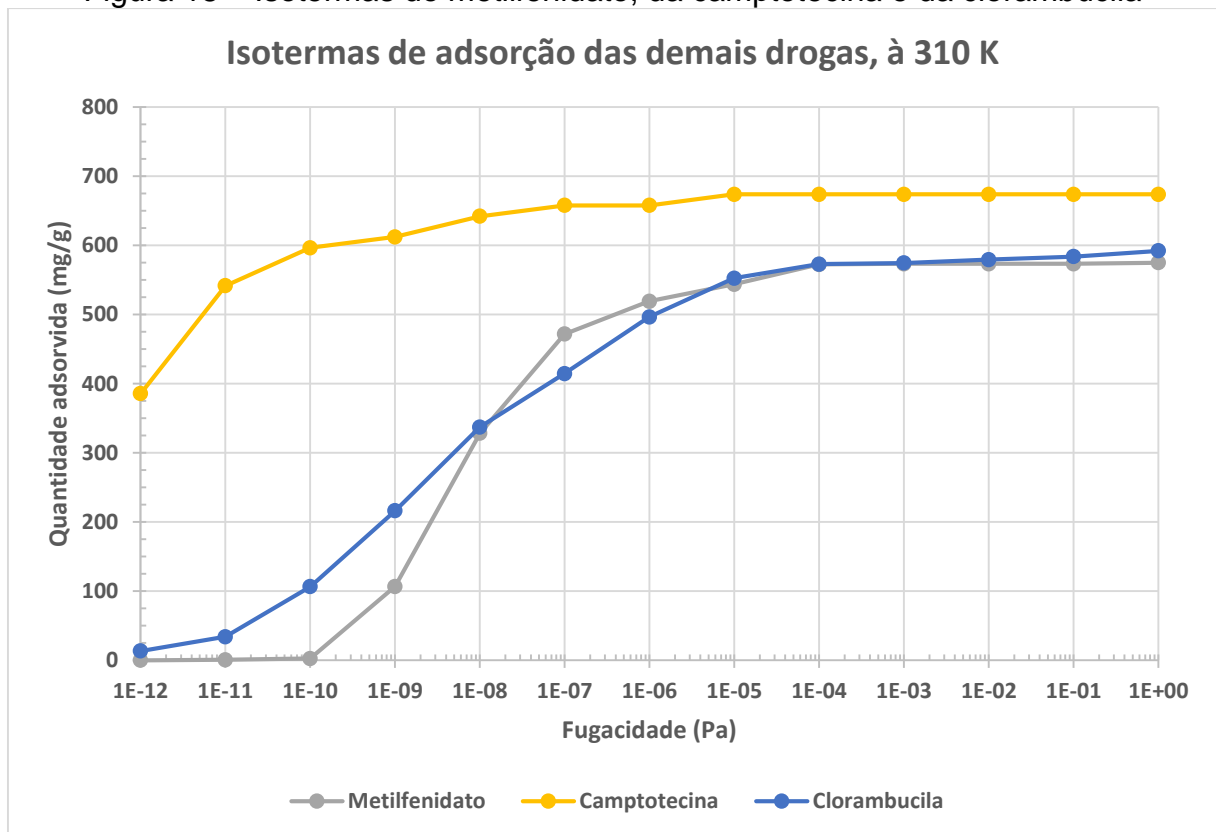
Fonte: ¹ Autor; ² Mileo *et al.* (2021); ³ Cunha *et al.* (2013); ⁴ Bernini *et al.* (2014); ⁵ Erucar, Keskin (2016); ⁶ Horcajada *et al.* (2006)

É perceptível uma proximidade considerável dos resultados encontrados com os dados de literatura de Erucar e Keskin, estando também em razoável conformidade com os obtidos por Cunha *et al.* e Bernini *et al.* Logo, as simulações realizadas apresentaram números que enquadram-se dentro de um *range* hoje presente na literatura teórica (isto é, aquilo que é apurado a partir de simulações computacionais). Todavia, os números ainda evidenciam-se muito discrepantes dos dados experimentais. Tal fato pode ser explicado, conforme discutido anteriormente, através das conclusões relatadas por Harcajada *et al.* (2008) e Cunha *et al.* (2013), em que o tipo de solvente influenciara de forma decisiva no carregamento máximo da droga a ser adsorvida, pois há a captura da molécula do solvente pela estrutura porosa, comprometendo sobretudo as janelas pentagonais; sendo assim, a adsorção neste caso ficaria restrita majoritariamente às gaiolas maiores de 29 Å, conforma figura 2. Portanto, existem fortes indícios de que o carregamento de fármacos na MIL-100(Fe) pode ser melhorado, desde que a problemática acima seja contornada. Um maior incentivo ao desenvolvimento e aprimoramento de técnicas de impregnação que não façam o uso de solventes pode firmar um novo passo nos estudos experimentais de carregamento de drogas em estruturas porosas, em especial na MIL-100(Fe). Por fim, a partir das proximidades encontradas entre os resultados obtidos no presente estudo e os dados de literatura teórica para as moléculas-teste ibuprofeno e cafeína, a metodologia aplicada fora considerada válida para estudo de carregamento de drogas.

As isotermas dos demais terapêuticos – metilfenidato, camptotecina e clorambucila – são apresentadas na figura 18, na qual é possível notar o adiantamento das curvas com relação às drogas-teste. Isto é, as moléculas ibuprofeno e cafeína foram efetivamente adsorvidas a partir das pressões 10^{-8} e 10^{-10} Pa, respectivamente; enquanto que a clorambucila iniciara o processo de impregnação à pressão de 10^{-12} Pa e a camptotecina começara a ser adsorvida tão “cedo” que sequer o início da curva

fora contemplado pelo *range* de pressão aplicado durante o processo de simulação, mesmo escolhendo a menor pressão permitida pelo programa *Materials Studio* (10^{-12} Pa) como o primeiro ponto do intervalo a ser estudado. É importante ressaltar que o metilfenidato, apesar de começar a ser efetivamente impregnado à mesma pressão de início do carregamento da cafeína (10^{-10} Pa), chega a níveis próximos da saturação antes da droga-teste.

Figura 18 – Isotermas do metilfenidato, da camptotecina e da clorambucila

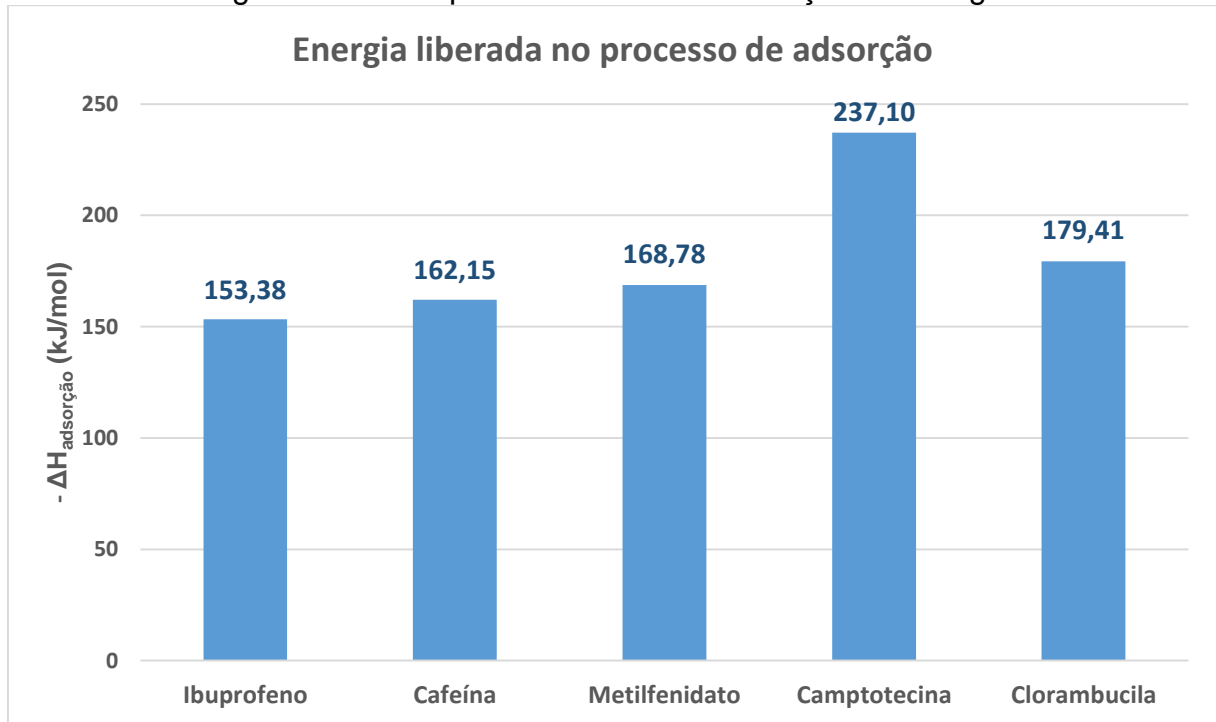


Fonte: Autor

Apesar do eixo X estar representando a fugacidade da molécula, também é possível estabelecer uma analogia para a concentração do fármaco, no meio em que este se encontra, de forma equivalente. Desta forma, o adiantamento das isotermas da figura 18 em relação às drogas-teste representaria uma adsorção termodinamicamente mais favorável. Isto é, em termos de testes experimentais, seria necessária uma menor concentração das referidas drogas no meio que proporciona a impregnação para que se pudesse chegar à saturação da MIL-100(Fe) para aquele determinado fármaco. Em adição a isto, a figura 19 traz uma comparação entre as entalpias relacionadas ao processo de adsorção. Como normalmente o interesse por trás deste processo é

justamente obter a saturação da MOF, todos os dados de entalpia da figura 19 foram adotados à pressão de 1 Pa.

Figura 19 – Entalpias envolvidas na adsorção das drogas



Fonte: Autor

O exposto pela figura 19 corrobora com os resultados visuais das isotermas das figuras 17 e 18: metilfenidato, clorambucila e camptotecina são as moléculas cujos carregamentos são termodinamicamente mais favorecidos (a julgar pelos adiantamentos das curvas de adsorção e pelas maiores liberações de energia, sendo, portanto, processos mais espontâneos), sendo esta última a que apresentou os melhores resultados.

Mileo *et al.* (2021) evidencia em seu trabalho as atrações geradas pelos grupos polares da molécula doxorrubicina com os trímeros de ferro da MIL-100(Fe) – através de interações dipolo-dipolo e de ligações de hidrogênio –, e os contatos próximos dos anéis aromáticos da droga com os da estrutura mesoporosa – por meio de forças de Van der Waals, ou interações de London –. Dentre o rol de substâncias abordadas em seu estudo, a doxorrubicina fora a que detinha maior número de regiões diferentes de natureza polar e apolar, bem como a que apresentara a adsorção mais vantajosa em termos termodinâmicos. Poderia haver, portanto, uma íntima relação entre os tipos de interações das moléculas com a análise de qual droga possui a adsorção mais favorecida. Isto é, se existe um número maior de áreas polares e apolares em uma

mesma molécula, haveria uma amplitude maior de tipos de interação do fármaco com a MIL-100(Fe); sendo assim, o maior número de possibilidades de interações intermoleculares facilitaria o processo, tornando-o mais favorecido energeticamente, visto que as estruturas mesoporosas metalorgânicas têm afinidade por ambos os tipos de moléculas, hidrofílicas e hidrofóbicas.

Comparando metilfenidato e cafeína, observa-se uma adsorção levemente mais favorável da primeira droga em relação à segunda, tendo em vista que a isoterma daquela atingira a saturação por volta de 10^{-4} Pa, enquanto que esta alcançara o carregamento máximo próximo à 10^{-2} Pa; a maior energia liberada no processo de adsorção do metilfenidato, 168,78 kJ/mol, em comparação com a da cafeína, 162,15 kJ/mol, embora de singela diferença, reforça a informação anterior. Ao analisar novamente as figuras 11 e 15, é possível perceber que apesar da molécula de metilfenidato possuir menos regiões polares, a mesma detém um ponto formador de ligações de hidrogênio (N-H, região 15-1) e uma extensão maior, passível de um processo de polarizabilidade, o que pode ser uma possível explicação para os resultados obtidos. As regiões polares (em especial, N-H) podem interagir de forma mais forte com as moléculas de água e os grupos hidroxila presentes nos trímeros de ferro, enquanto que a zona hidrofóbica da molécula (sobretudo o anel aromático do metilfenidato) pode interagir com o grupo fenil da MIL-100(Fe) por meio de forças de Van der Waals.

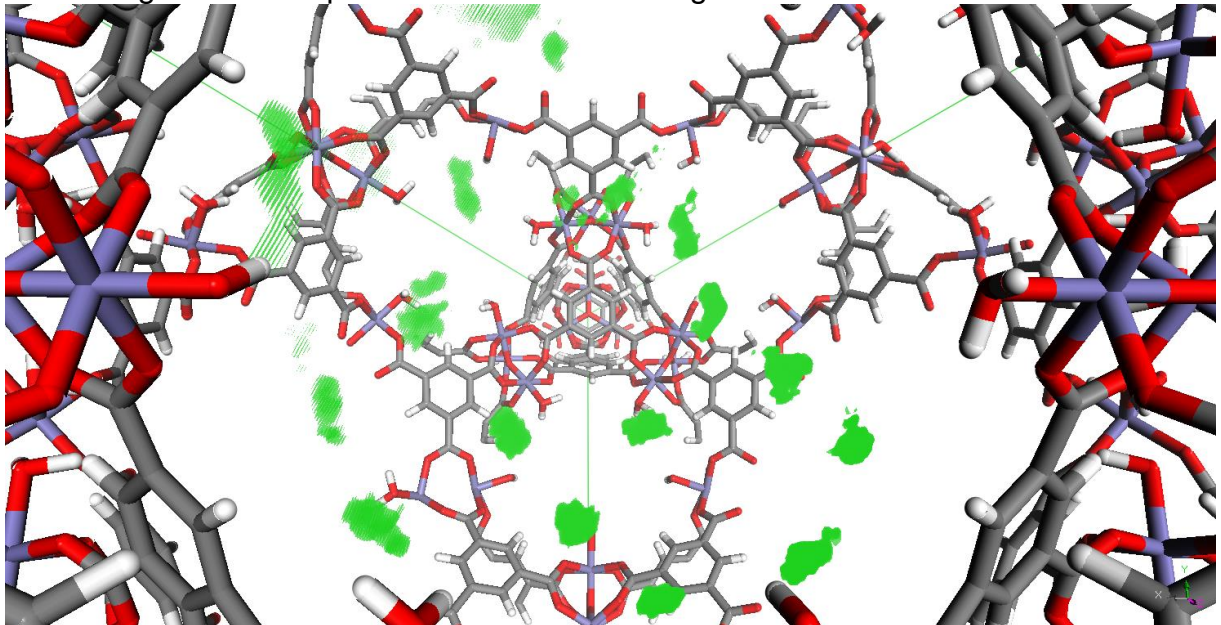
De forma semelhante, através da figura 13 pode-se ver que a molécula de clorambucila contém diferentes pontos polares: um mais forte (o grupo ácido carboxílico, COOH) e outros de transição mais suave (como os da mudança de potencial eletrostático do nitrogênio do grupo amina, essencialmente mais positivo, em direção aos átomos de cloro, sobretudo mais negativos). Toda essa mudança de potencial eletrostático ao longo da extensão da molécula, embora algumas vezes não muito brusca, pode contribuir para um mais eficiente desenvolvimento de polarizabilidade do fármaco. Ademais, o anel aromático pode estabelecer interações com os ciclos benzênicos da MOF, assim como o grupo COOH pode formar ligações de hidrogênio com as moléculas de água e os ligantes OH conectados ao Fe^{+3} da MOF, justificando os melhores números comparados aos resultados do ibuprofeno, da cafeína e do metilfenidato.

Por fim, o terapêutico camptotecina, que apresentara a maior liberação de energia durante o processo de adsorção ($-\Delta H_{\text{adsorção}} = 237,10$ kJ/mol), fora a molécula

que demonstrou ter a impregnação mais favorecida termodinamicamente, avaliando também pela curva isotérmica bastante adiantada em relação aos demais fármacos. Olhando para o potencial eletrostático da molécula, figura 12, pode-se encontrar as possíveis causas desse comportamento. A droga possui quatro regiões polares, sendo uma delas formadora de ligações de hidrogênio (grupo hidroxila, região 12-2), além de diversos anéis aromáticos ao longo da sua extensão. Assim, um leque bem maior de opções de possíveis interações se abriria. Isto é, as regiões polares estabeleceriam distintas formas de interação com os grupos H₂O e OH presentes nos trímeros férricos, assim como os anéis ressonantes da droga poderiam formar interações de London, em diferentes arranjos espaciais, com os grupos fenil da MOF.

Na tentativa de observar os principais pontos de interação, fora feito um recorte em perspectiva do carregamento de cafeína, droga-teste, conforme figura 20.

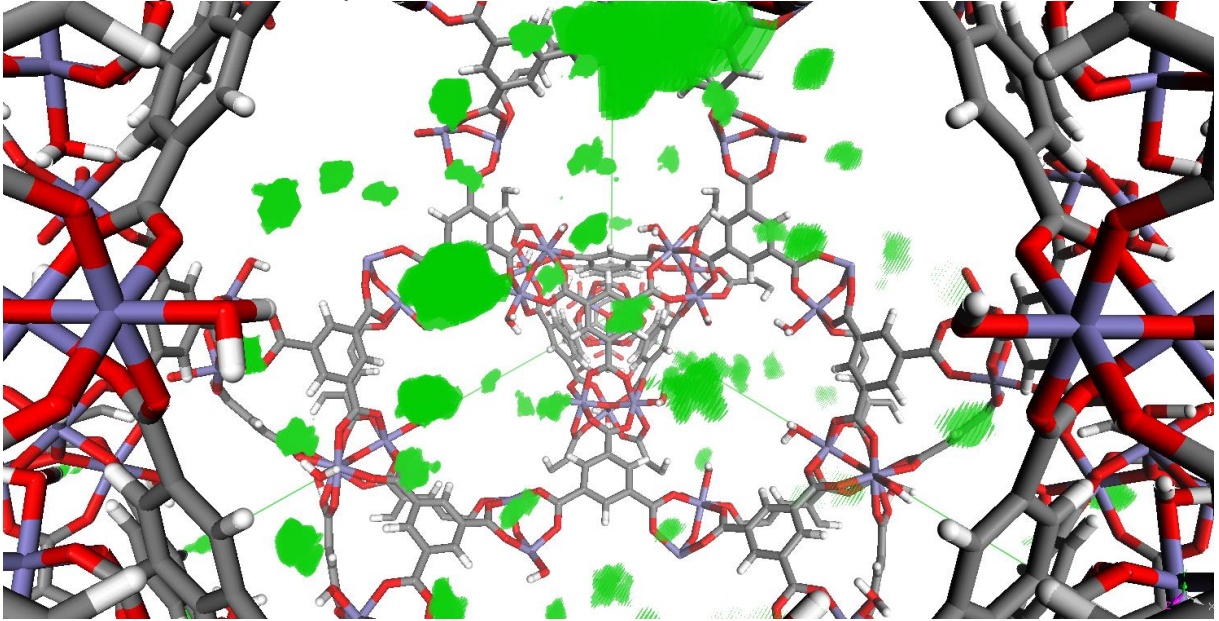
Figura 20 – Mapa de densidade do carregamento de cafeína à 10⁻⁸ Pa



Fonte: Autor

É válido ressaltar que a imagem apresentada trata-se de um mapa de densidade de ocupação do adsorbato. Isto é, ao longo dos diversos passos randômicos da simulação Monte Carlo, no caso da figura 20, a cafeína estivera presente mais vezes nas zonas de cor verde. Sendo assim, é possível notar inicialmente uma maior densidade de ocupação da cafeína nas janelas pentagonais. Estabelecendo um paralelo com a figura 21, é perceptível uma ocupação mais eficiente da MIL-100(Fe) a partir de pressões maiores, nas quais as janelas hexagonais e o interior das gaiolas começam a ser ocupadas, de fato, de forma mais efetiva.

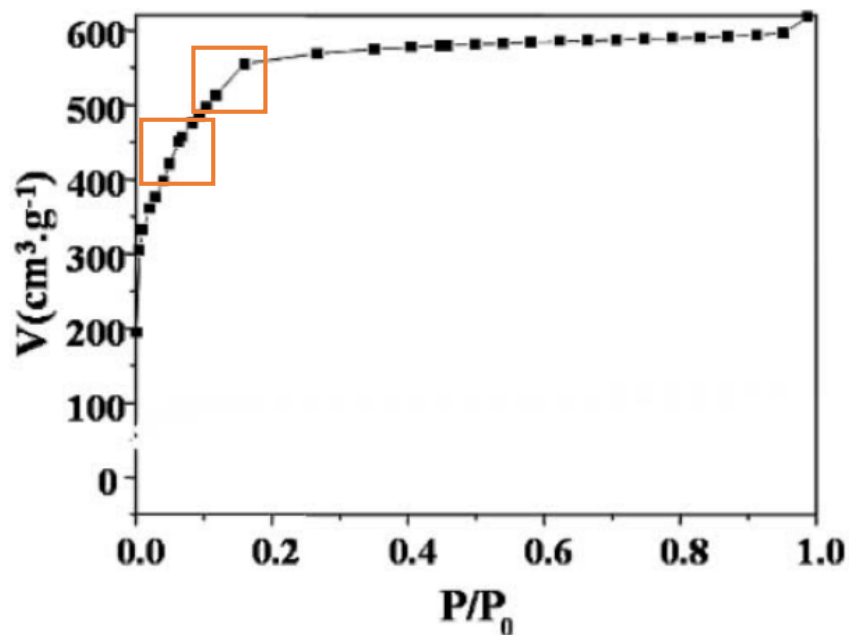
Figura 21 – Mapa de densidade do carregamento da cafeína à 1 Pa



Fonte: Autor

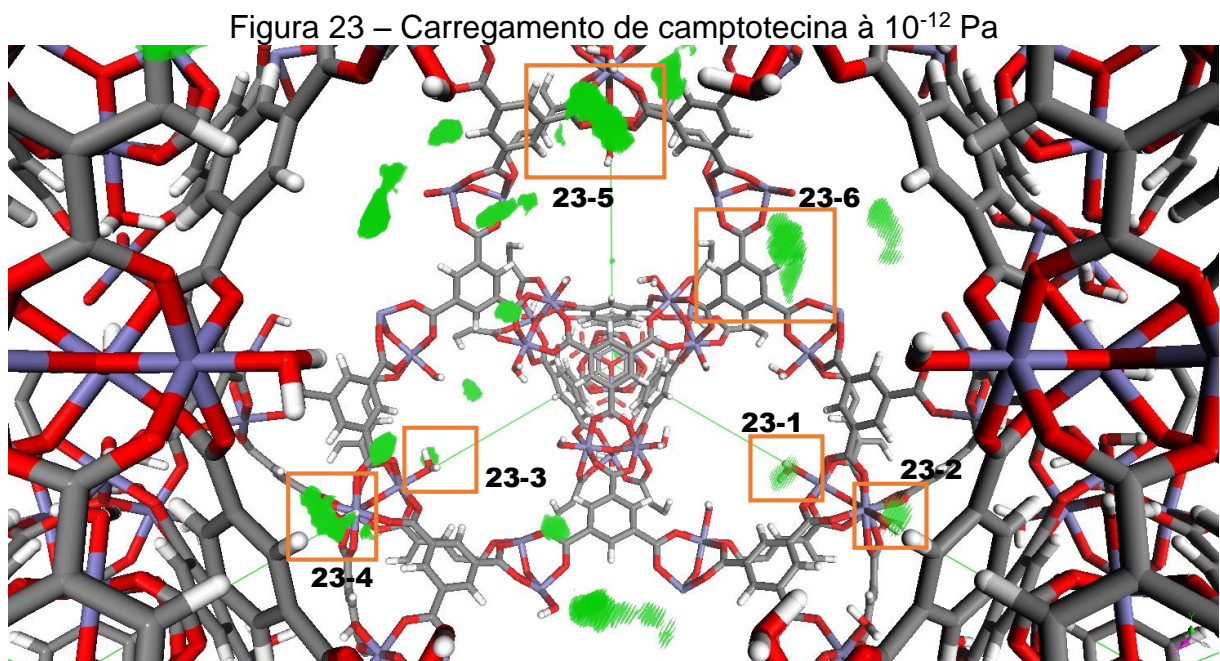
Esse tipo de comportamento também fora previsto experimentalmente, e de forma análoga, por Horcajada *et al.* (2007) através de adsorção de N_2 , figura 22, na qual dois razoáveis aumentos repentinos ao longo da isoterma de carregamento de nitrogênio (as regiões citadas estão delimitadas por contornos de cor laranja) foram atribuídos ao povoamento interno da MOF de maneira mais densa pelo adsorbato em questão.

Figura 22 – Isotherma de adsorção de N_2 pela MIL-100(Fe)



Fonte: Horcajada *et al.* (2007), adaptado.

Tratando-se em especial da camptotecina – droga de melhor desempenho no processo de adsorção –, observa-se, por intermédio da figura 23, algumas interessantes regiões de ocupação que corroboram com o que fora discutido anteriormente utilizando os dados da superfície potencial eletrostática da molécula. As regiões demarcadas 23-1, 23-2 e 23-3 indicam um maior povoamento do fármaco no entorno das moléculas de água adsorvidas pelos átomos Fe^{+3} e dos seus ligantes OH, indicando possíveis ligações de hidrogênio e/ou interações dipolo-dipolo entre droga e MOF. É possível perceber também demais interações com os trimeros férricos como em 23-4 e 23-5; bem como uma particular região próxima ao anel aromático da MIL-100(Fe), em 23-6 (possível indicativo de interações de London).



Fonte: Autor

6 CONCLUSÃO E SUGESTÕES DE TRABALHOS FUTUROS

6.1 Conclusão

O uso de simulações computacionais funcionam como um incremento da teoria aplicada em determinados modelos. No particular caso das simulações moleculares, pode-se compreender melhor as minúcias presentes em processos físicos e químicos, bem como completar hipóteses e estudos experimentais.

No presente estudo, fora possível executar toda a metodologia idealizada para estudar a adsorção de fármacos na estrutura porosa MIL-100(Fe), que consistia em otimizar geometricamente as drogas, bem como calcular as cargas reais tanto das moléculas como dos *clusters* representativos da MOF, em todos os casos, a partir de simulações DFT. Em seguida, as simulações Monte Carlo retornaram resultados semelhantes com os da literatura teórica para as drogas-teste ibuprofeno e cafeína, validando o estudo aplicado.

Ademais, ainda através do obtido pelos trabalhos realizados em método Monte Carlo, dados promissores foram encontrados, em especial, para as moléculas clorambucila e camptotecina, drogas utilizadas em tratamentos relacionados ao câncer. As isotermas à 310 K (temperatura corporal interna humana) adiantadas em relação às das drogas-teste e as menores entalpias de adsorção indicam processos termodinamicamente mais favoráveis e que podem ser aproveitados em sistemas de *drug delivery*.

Por fim, fora possível estabelecer também uma discussão teórica e qualitativa sobre qual tipo de molécula seria mais vantajosa de ser utilizada em um processo de adsorção no metalorgânico MIL-100(Fe). Fortes indícios foram encontrados de que moléculas anfifílicas com múltiplos pontos de interação (tanto de natureza polar, como apolar) seriam mais facilmente encapsuladas pelos poros da estrutura estudada, reforçando a teoria de que as MOFs possuem afinidades com substâncias hidrofílicas e hidrofóbicas.

6.2 Sugestões de trabalhos futuros

É possível encontrar em literatura diversos trabalhos associados à adsorção de cafeína e ibuprofeno. Contudo, uma quantidade menor de estudos aborda outros tipos

de drogas. O trabalho de Mileo *et al.* (2021) apresentou uma discussão acerca da termodinâmica envolvida nas isotermas de adsorção de diversas drogas. No intuito de dar continuidade a essas contribuições, o presente estudo procurou ampliar a quantidade de substâncias avaliadas no processo de adsorção e, principalmente, explicar qualitativamente o porquê de alguns resultados serem melhores do que outros. Portanto, algumas outras etapas podem ser consideradas como sugestão:

- Avaliar um número cada vez maior de moléculas a fim de confirmar a tendência observada no presente estudo;
- Aprofundar o estudo energético de adsorção das drogas, discutindo minuciosamente os tipos de energia envolvidos;
- Aplicar simulações moleculares para julgar qualitativamente a liberação (dessorção) das drogas nas MIL-100(Fe), a fim de comparar com estudos experimentais;
- Observar, também através de simulações, o processo de difusão das moléculas dentro do metalorgânico.

7 BIBLIOGRAFIA

ADAMS, D. J. Grand canonical ensemble Monte Carlo for a Lennard-Jones fluid. **Molecular Physics**, v. 29, n. 1, p. 307-311, 1975.

ADLER, Lenard A. et al. Efficacy and safety of OROS methylphenidate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel group, dose-escalation study. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 29, n. 3, p. 239-247, 2009.

ALLEN, M. P.; TILDESLEY, D. J. Computer Simulation of Liquids. **Clarendon Press**, Oxford, 1987.

BAATI, Tarek et al. In depth analysis of the in vivo toxicity of nanoparticles of porous iron (III) metal–organic frameworks. **Chemical Science**, v. 4, n. 4, p. 1597-1607, 2013.

BERNINI, María C. et al. Screening of bio-compatible metal–organic frameworks as potential drug carriers using Monte Carlo simulations. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 2, n. 7, p. 766-774, 2014.

BIOVIA MATERIALS STUDIO, an integrated, multi-scale modeling environment. **Dassault Systèmes**. 2022. Disponível em: <<https://www.3ds.com/products-services/biovia/products/molecular-modeling-simulation/biovia-materials-studio/>>. Acesso em: 07 ago. 2022.

CUNHA, Denise et al. Rationale of drug encapsulation and release from biocompatible porous metal–organic frameworks. **Chemistry of Materials**, v. 25, n. 14, p. 2767-2776, 2013.

DĄBROWSKI, A. Adsorption—from theory to practice. **Advances in colloid and interface science**, v. 93, n. 1-3, p. 135-224, 2001.

ERUCAR, Ilknur; KESKIN, Seda. Efficient storage of drug and cosmetic molecules in biocompatible metal organic frameworks: a molecular simulation study. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 55, n. 7, p. 1929-1939, 2016.

FÉREY, Gérard et al. A hybrid solid with giant pores prepared by a combination of targeted chemistry, simulation, and powder diffraction. **Angewandte Chemie**, v. 116, n. 46, p. 6456-6461, 2004.

FRENKEL, Daan; SMIT, Berend. **Understanding molecular simulation: from algorithms to applications**. Academic Press, 2002.

FOGLER, H. Scott; FOGLER, Scott H. **Elements of chemical reaction engineering**. Pearson Educacion, 1999.

HOHENBERG, P.; KOHN, W. Density functional theory (DFT). **Phys. Rev**, v. 136, p. B864, 1964.

HORCAJADA, Patricia et al. Metal–organic frameworks as efficient materials for drug delivery. **Angewandte chemie**, v. 118, n. 36, p. 6120-6124, 2006.

HORCAJADA, Patricia et al. Synthesis and catalytic properties of MIL-100 (Fe), an iron (III) carboxylate with large pores. **Chemical Communications**, n. 27, p. 2820-2822, 2007.

HORCAJADA, Patricia et al. Flexible porous metal-organic frameworks for a controlled drug delivery. **Journal of the American Chemical Society**, v. 130, n. 21, p. 6774-6780, 2008.

KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. **Phys. Rev**. v. 140, p. 1133, v. 1, 1965.

VON NEUMANN, John; ULAM, Stanislav. Monte carlo method. **National Bureau of Standards Applied Mathematics Series**, v. 12, n. 1951, p. 36, 1951.

LI, Zibiao; TAN, Beng Hoon. Towards the development of polycaprolactone based amphiphilic block copolymers: molecular design, self-assembly and biomedical applications. **Materials Science and Engineering: C**, v. 45, p. 620-634, 2014.

LIU, Mengrui et al. Internal stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery: Design strategies and applications. **Materials Science and Engineering: C**, v. 71, p. 1267-1280, 2017.

LOMBARDO, Domenico; KISELEV, Mikhail A.; CACCAMO, Maria Teresa. Smart nanoparticles for drug delivery application: development of versatile nanocarrier platforms in biotechnology and nanomedicine. **Journal of Nanomaterials**, v. 2019, 2019.

MARQUES, Miguel A. L.; BOTTI, Silvana. O que é e para que serve a Teoria dos Funcionais da Densidade. **Gazeta de física**, v. 29, n. 4, p. 10-15, 2006.

MATSUYAMA, Kiyoshi et al. Supercritical carbon dioxide-assisted drug loading and release from biocompatible porous metal–organic frameworks. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 2, n. 43, p. 7551-7558, 2014.

MAYO, Stephen L.; OLAFSON, Barry D.; GODDARD, William A. DREIDING: a generic force field for molecular simulations. **Journal of Physical chemistry**, v. 94, n. 26, p. 8897-8909, 1990.

METROPOLIS, Nicholas et al. Equation of state calculations by fast computing machines. **The journal of chemical physics**, v. 21, n. 6, p. 1087-1092, 1953.

MILEO, Paulo G. M. et al. Mesoporous metal–organic framework MIL-100 (Fe) as drug carrier. **Adsorption**, v. 27, n. 7, p. 1123-1135, 2021.

MITCHELL, Michael J. et al. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, n. 2, p. 101-124, 2021.

MOLLAZADEH, Shirin et al. Nano drug delivery systems: Molecular dynamic simulation. **Journal of Molecular Liquids**, v. 332, p. 115823, 2021.

NASSER, R. B. McCloud Service Framework: Arcabouço para desenvolvimento de serviços baseados na Simulação de Monte Carlo na Cloud. **Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro—PUC-Rio**, 2012.

PUBCHEM. **National Center for Biotechnology Information**. Bethesda. Disponível em: < <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 24 set. 2022.

QUIJIA, Christian Rafael et al. Application of MIL-100 (Fe) in drug delivery and biomedicine. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 61, p. 102217, 2021.

SOUZA, Barbara E.; TAN, Jin-Chong. Mechanochemical approaches towards the in situ confinement of 5-FU anti-cancer drug within MIL-100 (Fe) metal–organic framework. **CrystEngComm**, v. 22, n. 27, p. 4526-4530, 2020.

SU, Chong et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of the biomaterials used in Nanocarrier drug delivery systems. **Advanced drug delivery reviews**, v. 143, p. 97-114, 2019.

VARGASON, Ava M.; ANSELMO, Aaron C.; MITRAGOTRI, Samir. The evolution of commercial drug delivery technologies. **Nature biomedical engineering**, v. 5, n. 9, p. 951-967, 2021.

VERLI, Hugo. Bioinformática: da biologia à flexibilidade molecular. **Sociedade Brasileira de Bioquímica e Biologia Molecular – SBBq**, São Paulo, 2014.

WANG, Lei et al. Nanoscale metal–organic frameworks for drug delivery: a conventional platform with new promise. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 6, n. 5, p. 707-717, 2018.

WANG, Liucan et al. Hybrid mesoporous–microporous nanocarriers for overcoming multidrug resistance by sequential drug delivery. **Molecular Pharmaceutics**, v. 15, n. 7, p. 2503-2512, 2018.

XUAN, Weimin et al. Mesoporous metal–organic framework materials. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 5, p. 1677-1695, 2012.

YANG, Yufen et al. Hollow metal–organic framework nanospheres via emulsion-based interfacial synthesis and their application in size-selective catalysis. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 6, n. 20, p. 18163-18171, 2014.