

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS – UFAL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS – ICF
CURSO DE FARMÁCIA

JESSICA CAVALCANTE MARTINS

**UTILIZAÇÃO DE IMIDAZOLATOS ZEOLÍTICOS (ZIF-8) COMO SISTEMAS DE
LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA.**

Maceió – AL

Fevereiro, 2024

JESSICA CAVALCANTE MARTINS

**UTILIZAÇÃO DE IMIDAZOLATOS ZEOLÍTICOS (ZIF-8) COMO SISTEMAS DE
LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia, da Universidade Federal de Alagoas, Campus A. C. Simões, como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em farmácia.

Orientador(a): Prof^ª Dr^ª Luíse Lopes Chaves.

Maceió – AL

Fevereiro, 2024



**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)**

Evidências em saúde pública [livro eletrônico] /
organização Paulo Sérgio da Paz Silva Filho,
Lennara Pereira Mota. -- Teresina, PI
: SCISAUDE, 2023.
PDF

Vários autores.

Bibliografia

ISBN 978-65-85376-18-1

1. Sistema Único de Saúde (Brasil) 2. Saúde
pública - Brasil I. Silva Filho, Paulo Sérgio da Paz.
II. Mota, Lennara Pereira.

23-180990

CDD-362.109

Índices para catálogo sistemático:

1. Saúde pública 362.109

Eliane de Freitas Leite - Bibliotecária - CRB 8/8415

 10.56161/sci.ed.20231113



SCISAUDE
Teresina – PI – Brasil
scienceesaude@hotmail.com
www.scisaude.com.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

Maceió, 6 de fevereiro de 2024

Declaração

DECLARO, para os devidos fins, que o Trabalho de Conclusão de Curso (modalidade Capítulo) da acadêmica **Jessica Cavalcante Martins**, intitulado “Utilização de Imidazolatos Zeolíticos (ZIF-8) como sistemas de liberação de fármacos: uma revisão de literatura” foi avaliado e aprovado no dia 13 de dezembro de 2023 na Universidade Federal de Alagoas. O trabalho foi realizado sob orientação da docente: **Profa. Dra. Luise Lopes Chaves** e teve como banca examinadora:

TITULARES:

Prof. Dr. Valter Alvino da Silva

Profa. Dra. Maria Aline Barros Fidelis de Moura

Atenciosamente,

Documento assinado digitalmente
gov.br EURICA ADELIA NOGUEIRA RIBEIRO
Data: 06/02/2024 18:03:09-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Êurica Adélia Nogueira Ribeiro
Coordenadora de TCC – Curso de Farmácia



CAPÍTULO 13

UTILIZAÇÃO DE IMIDAZOLATOS ZEOLÍTICOS (ZIF-8) COMO SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

USE OF ZEOLITE IMIDAZOLATES (ZIF-8) AS DRUG RELEASE SYSTEMS: A
LITERATURE REVIEW

 10.56161/sci.ed.2023111313

Mylena Karolina Oliveira do Amaral

Universidade Federal de Alagoas

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0009-0001-8601-7043>)

Jessica Cavalcante Martins

Universidade Federal de Alagoas

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0009-0005-8047-4015>)

Izabel Maria de Melo Amaral

Universidade Federal de Alagoas

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0000-0002-9106-6341>)

Luíse Lopes Chaves

Universidade Federal de Alagoas

Orcid ID do autor (<https://orcid.org/0000-0002-1197-7306>)

RESUMO: OBJETIVO. Realizar levantamento bibliográfico acerca da utilização de imidazolatos zeolíticos (ZIF-8) como sistemas de liberação de fármacos. **METODOLOGIA.** Foi realizada uma revisão de literatura, qualitativa, onde foram avaliados artigos selecionados no período entre 2020 e 2023, por meio de levantamento bibliográfico, utilizando-se como base de dados a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) do Ministério da Saúde. A pesquisa foi realizada utilizando-se os descritores: Portadores de Fármacos, Estruturas Metal-orgânicas e Sistemas de Liberação em português, inglês e espanhol. **RESULTADOS.** Como resultado, foram encontrados 300 artigos científicos, no entanto, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 16 artigos. Em geral, a maioria dos estudos apresentou como resultados uma melhora na biodisponibilidade, eficiência de encapsulamento e entrega direcionada do fármaco, sendo a principal classe os quimioterápicos. **CONCLUSÃO.** Diante



do exposto, notou-se que embora as diversas inovações encontradas tenham demonstrado terapias eficientes, em sua maioria, os estudos encontram-se ainda em fase *in vitro* ou *in vivo*, com poucos estudos em fase clínica, necessitando ainda de maiores avanços para a sua inserção no mercado.

PALAVRAS-CHAVE: Portadores de Fármacos; Estruturas Metal-orgânicas; Sistemas de Liberação.

ABSTRACT: OBJECTIVE. Carry out bibliographical research on the use of Zeolitic imidazolates (ZIF-8) as drug delivery systems. **METHODOLOGY.** A qualitative literature review was carried out, where selected articles were evaluated in the period between 2020 and 2023, through a bibliographic survey, using the Virtual Health Library (VHL) of the Ministry of Health as a database. The research was carried out using the descriptors: Drug Carriers, Metal-Organic Frameworks and Drug Delivery Systems in Portuguese, English and Spanish. **RESULTS.** As a result, 300 scientific articles were found, however, after applying the inclusion and exclusion criteria, 16 articles were selected. In general, most studies showed results of an improvement in bioavailability, encapsulation efficiency and targeted delivery of the drug, being the main class of chemotherapy drugs. **CONCLUSION.** In view of the above, it was noted that although the various innovations discovered have demonstrated efficient therapies, most of the studies are still in the *in vitro* or *in vivo* phase, with few studies in the clinical phase, requiring further advances for the its insertion into the market.

KEYWORDS: Drug Carriers; Metal-Organic Frameworks; Drug Delivery System.

1. INTRODUÇÃO

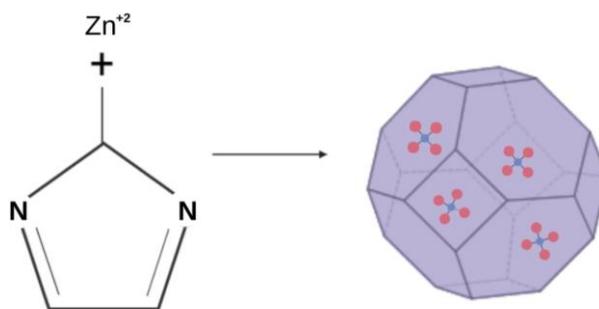
Os medicamentos são produtos farmacêuticos que possuem em sua composição o fármaco (princípio ativo) e excipientes, com a finalidade de diagnóstico, cura, tratamento e profilaxia. A associação da substância ativa com outros materiais é importante porque o produto final necessita ser associado com agentes que possuam funções como: solubilizantes, espessantes, conservantes, emulsificantes, modificadores da dissolução, “melhoradores” da compressibilidade e características organolépticas, como o sabor do fármaco, tornando possível a produção de diversas preparações ou formas farmacêuticas, para que o fármaco possa ser liberado e forneça uma resposta terapêutica desejada (Aulton et al., 2016). Nesse sentido, a formulação dos medicamentos pode ser melhorada, através da inclusão de complexos sistemas de liberação, conhecido como *Drug Delivery Systems* (DDS), que utilizam a nanotecnologia como uma ferramenta para construção de nanossistemas para liberação controlada de fármacos (Sun et al., 2020), pois estes apresentam como vantagem a longa residência da droga, maior biodisponibilidade, menor frequência de dosagem e consequente melhora da adesão, aumento da especificidade e seletividade, diminuição da toxicidade e outros (Adepu et al., 2021; Chen et al. et al., 2021; De Moura Ferraz, 2021).



As Estruturas Metalorgânicas (MOFs) são compostas por um material híbrido orgânico-inorgânico, e, por sua vez, ganham grande espaço na área médica, biomédica e farmacêutica, pois apresentam diversas vantagens em comparação com outros DDS, devido às suas características de flexibilidade em combinar componentes orgânicos e inorgânicos, proporcionando a realização de modificações químicas do processo de síntese, e também, por possuírem uma estrutura cristalina definida (Wang et al., 2020; Yan et al., 2020). A propriedade altamente porosa retrata o seu grande uso, pois a modificação relacionada ao tamanho dos poros permite a inclusão de diferentes substâncias na estrutura. As MOFs oferecem também uma versatilidade relacionada à composição química, direcionando a maior variedade de mudanças superficiais, em área e outros (Yusuf et al., 2022). Devido a essa possibilidade de alterações, uma vasta gama de MOFs já foram desenvolvidas, pois oferecem um design flexível para a aplicação desejada, um exemplo disso é a visto que mudanças na superfície é de grande interesse e utilidade em entrega de fármacos (Sun et al. et al., 2020). Além disso, as MOFs apresentam alta porosidade, facilitando o empacotamento de cargas, grandes áreas de superfície, o que melhora a eficiência de carregamento de substâncias ativas, assim como, apresentam fácil funcionalização, boa biocompatibilidade, solubilidade em água e biodegradabilidade, favorecendo a eficácia na entrega do medicamento no organismo (Wang et al., 2020; Yusuf et al., 2022).

A Estrutura de Imidazolato Zeolítico (ZIF-8) é uma das estruturas metalorgânicas com atual interesse, pois a sua produção com material inorgânico zinco (Zn) e o orgânico dimetilimidazol (figura 1) ganham destaque por apresentar compatibilidade com a fisiologia humana em baixa concentração, visto que o Zn está presente no sistema imunológico e nervoso e o imidazol é componente do aminoácido essencial histidina (De Moura Ferraz et al., 2021; Yan et al., 2020).

Figura 1 – Representação da Estrutura do Imidazolato Zeolítico (ZIF-8).



Fonte: Autores, 2023.



Além disso, a ZIF-8 apresenta alta estabilidade térmica, hidrotérmica, química e em soluções aquosas neutras, como também possui potencial de degradação sensível ao ambiente ácido, o que a torna um importante componente para formulações com característica de resposta em pH determinado (AlNeyadi et al., 2020; Lei et al., 2020). A ZIF-8, no quesito síntese, pode ser obtida com facilidade, pois podem ser produzidas em temperatura ambiente no intervalo de aproximados 5 minutos (Yan et al., 2020).

Dessa maneira, com o avanço da nanotecnologia e o vasto potencial de utilização da ZIF-8, nota-se a importância de explanar sobre as atualizações sobre o tema no âmbito farmacêutico, visto que é essencial desenvolver a cada dia melhores DDS, visando o melhoramento da adesão terapêutica do paciente, conseqüente, por exemplo, da diminuição dos efeitos adversos e frequência de doses, como citado anteriormente (Aulton et al., 2016; Chen et al., 2021; De Moura Ferraz et al., 2021). Nesse contexto, o artigo teve como objetivo realizar um estudo de revisão de literatura qualitativa sobre a atual aplicação de estruturas metalorgânicas (MOFs), em específico da estrutura ZIF-8, empregadas como sistemas de liberação de fármacos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo consistiu na realização de uma pesquisa descritiva do tipo revisão de literatura, com foco qualitativo, onde foram avaliados 83 artigos selecionados por meio de levantamento bibliográfico realizado na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) do Ministério da Saúde. Para seleção dos artigos a serem analisados foram utilizados como descritores os termos: Portadores de Fármacos OR Drug Carriers OR Portadores de Fármaco; AND Estruturas Metalorgânicas OR Estructuras Metalorgánicas OR Metal-Organic Frameworks; AND Sistemas de Liberação de Medicamentos OR Sistemas de Liberación de Medicamentos OR Drug Delivery Systems. Além disso, foram aplicados os filtros: texto completo; base de dados Medline; inglês; período de 2020 a 2023; e, por fim, assuntos principais (Portadores de Fármacos e Sistemas de Liberação de Medicamentos). Após a filtragem, foi realizada a leitura dos resumos para o descarte dos artigos de revisão e inclusão apenas dos que tratavam sobre a utilização de “ZIF-8 para entrega de fármacos”.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

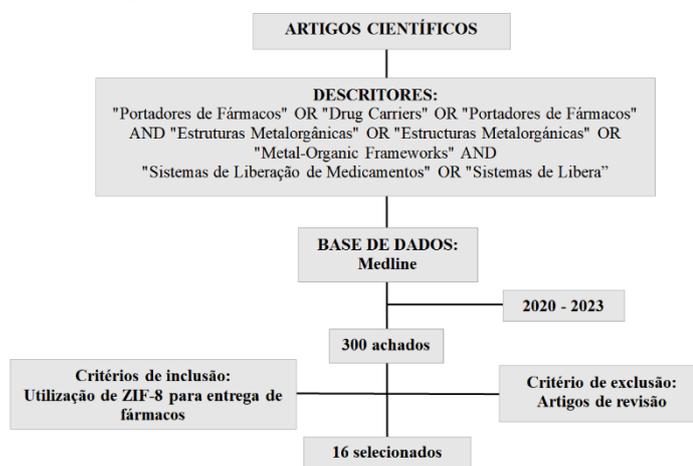
A pesquisa realizada com os descritores especificados resultou em 300 artigos científicos, no entanto, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foi obtido um total de 16 artigos, que tratavam da aplicação da ZIF-8 para entrega de fármacos. A figura 2



representa as etapas realizadas no processo de seleção e a tabela 1 apresenta os resultados finais obtidos.

No contexto geral, foi observado que 46 artigos tratavam da associação MOF/fármaco e não pertenciam a estudos de revisão, sendo a ZIF-8 a estrutura metálica mais recorrente nesses estudos e a Doxorrubicina (DOX), fármaco antineoplásico, apareceu em 26 artigos dos 46 previamente analisados. Dentre os artigos envolvendo ZIF-8 e fármacos da classe de quimioterápicos permaneceu ocupando o primeiro lugar entre as associações, visto que apresentam características como biodisponibilidade reduzida, baixa solubilidade e estabilidade. Ainda, foi possível observar outros estudos utilizando-se antiprotozoários, antidiabéticos e antirretrovirais.

Figura 2 - Fluxograma referente às etapas de inclusão e exclusão dos artigos.



Fonte: Autores, 2023.

Tabela 1 - Resumo da associação ZIF-8/fármaco resultantes dos artigos selecionados.

Fármacos entregues	Aplicação	MOF	Referência
Doxorrubicina	Quimioterápico	HP-ZIF-8	Wei, 2022
		DSF@Z-NPs	Chen, 2021
		ZIF-8	Yan, 2020
		Fe-MOF@ZIF-8	Gao, 2020
		ZIF-8	Qin, 2020
		ZIF-8	Guo, 2020
		ZIF-8	Lei, 2020
		NZIF-L	Song, 2020
Doxorrubicina e Protoporfirina IX		ZDZP@PP	Ren, 2020
5-Fluoruracil e cafeína		ZIF-8	Proenza, 2020
Paclitaxel		MIL-101 e ZIF-8	Dizaji, 2020
Diidroartemisinina		ZIF-8	Li, 2020
Mitoxantrona		ZIF-8	Zwou, 2021
Benznidazol	Antiprotozoário	ZIF-8	De Moura Ferraz, 2021



Agonista pirimidina GLP-1	Antidiabético	ZIF-8	Al-Neyadi, 2020
Efavirenz	Antirretroviral	ZIF-8	Tabosa, 2020

Fonte: Autores, 2023.

Sistemas Metalorgânicos (MOFs)

Os nanossistemas, em sua amplitude, são uma ferramenta que possibilita maior eficiência terapêutica do que sistemas convencionais de entrega de fármacos, visto que são capazes de reduzir os efeitos adversos e aumentar a biodisponibilidade do fármaco na corrente sanguínea (Wei et al., 2022). Existe diversos sistemas aplicados na área farmacêutica, sendo alguns deles: nanossistemas sensíveis a estímulos, nanomateriais poliméricos, nanogéis, nanossistemas inorgânicos, nanocarreadores lipídicos, nanocristais, nanopartículas eletrofiadas, estruturas metalorgânicas, entre outros (Chen et al., 2021).

Os Sistemas Metalorgânicos (MOFs) ou os Polímeros de Coordenação Porosos, como também são chamados, tornam-se atrativos a área farmacêutica devido às suas características, dentre elas a alta área superficial, a grande quantidade de poros, sendo esses de diâmetro e formato ajustáveis, assim como a composição química da superfície externa, onde podem ser incluídos grupos funcionais, como grupos aminos e carboxílicos que modificam as características hidrofóbica e hidrofílica, influenciando, conseqüentemente, na propriedade de captação de outras substâncias, como fármacos (Lawson et al., 2021; Qi et al., 2023; Sun et al., 2020). Além disso, é importante destacar que as ligações formadas se apresentam com força intermediária, tornando as MOFs biodegradáveis (Qi et al., 2023), de modo a cooperar com a preservação ambiental.

Essas estruturas, por sua vez, são formadas a partir da automontagem de íons metálicos e ligantes orgânicos polidentados formando uma estrutura com alto potencial para entrega de fármacos, devido a obtenção de uma estrutura micro ou mesoporosa (Qi et al., 2023; Sun et al., 2020). A formação das MOFs segue uma sequência de etapas, na qual a primeira delas é a união do íon metálico com o ligante orgânico, como já mencionado. A próxima etapa é a fase de construção secundária, local de associação de um íon e vários ligantes, e estabelecimento do local coordenativamente não saturado que irá servir como precursor para o crescimento estrutural. Essa construção secundária é tida como o ponto de partida para a terceira etapa da formação final das MOFs, pois a união dessas estruturas formadas gera uma estrutura complexa com a presença de poros (estrutura interna). Por fim, a quarta etapa de formação é chamada de morfológica, que consiste apenas na definição e identificação das características referentes a tamanho, forma, orientação e outros, obtidos como resultado final da síntese (Qi et al., 2023).



As MOFs podem ser modificadas no quesito estrutural e funcional, por meio de alterações sintéticas (Qi et al., 2023). A partir disso são produzidas, principalmente, por métodos de síntese solvotérmica e síntese não solvotérmica. A síntese solvotérmica, uma das mais utilizadas, é empregada devido à sua simplicidade, conveniência de uso, cristalinidade e alto rendimento. Entretanto, o principal parâmetro dessa mistura de reação é a temperatura, ou seja, a reação ocorre em um recipiente fechado acima do ponto de ebulição do solvente sob pressão autógena, por isso essa característica é o que a diferencia da síntese não solvotérmica, visto que, essa acontece abaixo ou no ponto de ebulição do solvente sob pressão ambiente. Além dessas sínteses, alguns métodos não tradicionais são feitos por micro-ondas, por sonicação, por moagem mecânica e por eletroquímica (Lawson et al., 2021).

As diferentes formas de fabricação fornecem características individuais de tamanho, estrutura, capacidade de carga, perfil de liberação de substâncias e estabilidade de terapêutica biomolecular, por exemplo (Lawson et al., 2023). Já é evidenciado por outros autores que a alteração do tamanho das partículas para a escala nano formando as nano-MOFs, podem agir como nanocarreadores eficientes para fornecer agentes para imagem, quimioterapia, terapia fototérmica ou terapia fotodinâmica (Sun et al., 2020). Entretanto, as MOFS, devido às características morfoestruturais finais ou o local de descoberta podem ser nomeadas de diferentes formas, como: MOF-2, MOF-72, UiO-67, IRMOF-8, MIL-88, HKUST-1, MOP-1 e ZIF-8 (Yusuf et al., 2021).

Dessa maneira, em virtude da alta variabilidade, é necessário realizar testes confirmatórios, como: a Difração de Raios X (DRX) de pó, para a confirmação da estrutura cristalina antes e depois da exposição a diferentes solventes; Análises Termogravimétricas (TGA) que verifica a estabilidade estrutural; Espectrofotometria com Transformada de Fourier (FTIR) que identifica as ligações estabelecidas; Teste da Adsorção de Nitrogênio, para determinação das características da estrutura porosa; Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET) que constata a morfologia das partículas sintetizadas (Lawson et al., 2021); e outros.

Aplicação de Imidazolato Zeolítico (ZIF-8) como sistema de liberação de fármaco

O Imidazolato Zeolítico (ZIF-8) é um nanocarreador, faz parte da subclasse da Estrutura Metalorgânica (MOF), e vem sendo bastante estudado pelos autores como já relatado, por ser promissor devido as suas vantagens na sua aplicabilidade para entrega de fármacos. A estrutura é composta pelo íon zinco e dimetilimidazol e apresenta características de biossegurança, ausência de toxicidade e biocompatibilidade, sendo, portanto, um alvo para



administração de fármacos (Sun et al., 2020; Yan et al., 2020). Além disso, possui propriedades que são de grande interesse científico, como a microporosidade, alta área superficial, estabilidade cinética e facilidade de síntese (De Moura Ferraz et al., 2021). No entanto, a ZIF-8 sofre de baixa afinidade com drogas não ricas em eletricidade, pois não possui grupos funcionais de superfície e são instáveis em ambientes ácidos, porém essa última característica pode ser convertida em vantagem, ao realizar aplicação proposital (Yan et al., 2020).

Na revisão realizada, dentre os 16 artigos selecionados, 10 artigos abordaram, especificamente, a liberação controlada de fármacos, principalmente de quimioterápicos, antidiabéticos e antirretrovirais. Por outro lado, o artigo de Yan et al. (2020) retrata além da entrega controlada, a formação de um pró-fármaco e a aplicação da característica da ZIF-8 em ser sensível ao pH em ambientes ácidos nos tumores cancerígenos. A aplicação envolvendo o quesito pH também é relatado por outros autores.

A doxorubicina (DOX) é um medicamento antineoplásico de amplo espectro, sendo utilizado em tumores primários e metástases ósseas (Xue et al., 2021). Seu mecanismo de ação está relacionado aos ácidos nucleicos, inibindo a proliferação celular ao provocar desequilíbrio nas sínteses de RNA e DNA (Yan et al., 2020). No estudo de Wei e colaboradores (2022) foi relatada a sintetização de ZIF-8 através da secagem por pulverização para a entrega controlado do fármaco DOX. Os autores demonstraram que a partícula gerada (DOX@HP-ZIF-8) conseguiu realizar o carregamento de 79%, como também descreveram a eficácia terapêutica, contribuindo para evolução dos sistemas de liberação envolvendo a ZIF-8.

Nos estudos de Yuping Chen, et al., (2021) foram desenvolvidas nanopartículas (NPs) de ZIF-8 com fibroína de seda (SF), uma biomacromolécula que induz a nucleação biomimética de compostos inorgânicos, carregadas com o antineoplásico DOX, e a SF favoreceu a nucleação da ZIF-8 gerando nanopartículas estruturas em núcleo-shell, formando os DSF@Z-NP. Os resultados mostraram que os DSF@Z-NPs poderiam ser absorvidos e induzir a apoptose celular *in vivo* em células cancerosas, devido à dissolução da ZIF-8 no ambiente ácido, logo, o tumor poderia ser inibido e uma nova terapêutica contra o câncer poderia ser estabelecida.

Já no estudo de Xue et al., (2021) foi sintetizado um novo sistema de entrega de droga direcionada a metástases ósseas, utilizando nitrato de zinco hexahidratado de dimetilimidazol para a formação da Estrutura de Imidazolato Zeolítico (ZIF-8) e a substância alendronato para formação do complexo Aln-MOF e a DOX foi encapsulada, formando Aln-MOF@DOX. O estudo foi realizado em camundongo com metástases ósseas de câncer de mama e apresentaram resultados positivos, demonstrando que Aln-MOF@DOX poderia matar células tumorais, sem



que afetasse as células normais de outros tecidos, pois atinge rapidamente concentrações altas nas metástases ósseas, além de diminuir as reações adversas causadas pela DOX.

Ainda, outro estudo relacionado a união de ZIF-8 e DOX, foi realizado por Qin e colaboradores (2020) nele, portanto, foram preparadas, previamente, partículas fluorescentes de ZIF-8 (FZIF-8) e moléculas de DOX associadas a um polímero impresso (MIP), para formação da nanopartícula FZIF-8/DOX-MIP. Como resultado, foi descrito uma maior capacidade de letalidade às células MCF-7 em relação a outras nanopartículas já estudadas, e também foi relatado que a associação pode ser utilizada como mecanismo de diagnóstico, devido à fluorescência.

Nos estudos de Gao e colaboradores (2020), foi encapsulado a DOX em ZIF-8 para entrega do fármaco em ambientes tumorais, porém utilizando um transportador de fármacos de “chave dupla e fechadura”, formando Fe-MOF@ZIF-8, sendo ZIF-8 o primeiro bloqueio, para encapsular a catalase (CAT). Assim, com estímulos de pH ácido das células cancerígenas, a primeira chave é aberta e a CAT é liberada. Enquanto Fe-MOF foi utilizado como núcleo, sendo o segundo bloqueio para carregar a DOX que foi liberada devido à degradação do bloqueio, também, por estímulos do pH. Esse modelo buscou melhorar a eficiência do tratamento, utilizando os transportadores de DOX e CAT. O transportador desenvolvido foi capaz, portanto, de melhorar a liberação do medicamento, gerando uma potencialização do efeito anticancerígeno.

Ren e colaboradores (2020) descreveram sobre a aplicação de uma nanoplataforma multifuncional (ZDZP@PP) para fornecer melhores opções ao tratamento de tumores sólidos. No estudo, foram realizados testes encapsulando da DOX e o fotossensibilizador protoporfirina IX, independentemente, objetivando uma liberação em dois estágios e foi comprovada a melhor eficácia do tratamento quando comparadas a outras linhas, como a quimioterapia ou fotodinâmica isoladas. Em outro estudo a DOX foi incorporada a ZIF-8 e o complexo (ZIF-8/DOX) foi modificado com polidopamina, íons de manganês e polietilenoglicol, gerando ZIF-8/DMPP. O desenvolvimento do projeto teve como objetivo a obtenção de uma elevada capacidade de carga e eficácia terapêutica no sentido de quimio-fototérmica e ressonância magnética dual-modal. Desse modo, foi obtido 18,9% de capacidade de carga e observada a degradação dependente do pH, além disso, a melhora da liberação devido ao efeito fototérmico também foi descrita.

Song e colaboradores (2020) desenvolveram MOF em forma de folha 2D utilizando 2-metilimidazol e íons de zinco, obtendo-se a ZIF-L em nanoescala (N-ZIF-L), sendo esse citocompatível, podendo ser endocitado, o que o torna um ótimo transportador de carga. A



NZIF-L atuou como carregador de DOX e 4,4'-(1,2-difenilvinil)-1,2-di-(ácido fenilcarboxílico) (TCPE), formando a DOX@NZIF-L e TCPE@NZIF-L. Nesse sentido, foram obtidos resultados positivos, porque a N-ZIF-L foi um excelente transportador para administração de fármaco, visto que a DOX@NZIF-L se mostrou promissora para matar células cancerígenas, e para geração de imagens, no âmbito da aplicação da TCPE@NZIF-L.

Por fim, dentre os estudos que retratam a DOX, o estudo de Yan et. al., (2020) diferentemente dos outros estudos apresentados, utilizou a estratégia de entrega do medicamento DOX pela sua transformação em pró-fármaco (*anidrido cis-aconítico-doxorrubicina, CAD*) sensível ao pH carregada em ZIF-8, juntamente ao ácido fólico, a fim de direcionar às células tumorais, pelo processo mineralização. Esse novo modelo fornece melhores condições de afinidade do fármaco com a ZIF-8, além de diminuir a sua toxicidade, assim como a cardiotoxicidade da DOX. Foi observado como resultados que o ácido fólico mediou a captação dos seus receptores no tumor, favorecendo a seletividade tumoral e, assim, a CAD@ZIF-8-FA diminuiu de maneira significativa o crescimento do tumor, liberando a DOX de maneira controlada.

Ainda no âmbito dos quimioterápicos, no estudo de Proenza et al. (2020) foi realizado a partir dos fármacos 5-fluorouracil e cafeína com associação às partículas de ZIF-8, porém foi utilizado o modelo ZIF-8P, que apresentou baixa concordância quantitativa com os resultados experimentais, visto que não descreveu os processos reais de sorção. Por outro lado, a utilização de ZIF-8S resultou em sorção de CAF em estreita concordância com o carregamento experimental da solução de metanol e a liberação do fármaco na água. Para o 5FU, as simulações computacionais forneceram acordos qualitativos, o que sugere que os potenciais de interação sorvente-5FU devem ser melhorados. A abordagem desenvolvida é simples e geral que pode ser prontamente aplicada a um grande número de sorventes MOF e de moléculas que não conseguem acessar os poros internos.

Além de quimioterápicos foram reportados estudos que utilizaram antiprotozoários, como no estudo de De Moura Ferraz e colaboradores (2021), no qual foi desenvolvido um sistema de liberação de fármaco utilizando o benznidazol (BNZ) transportado por ZIF-8, a fim de proporcionar uma modulação do fármaco sensível ao pH, para o tratamento possível da doença de Chagas, almejando a possibilidade de melhorar as características do fármaco, como a sua solubilidade em meio aquoso e, por consequência, a sua biodisponibilidade. Como resultado obtido, o fármaco apresentou boa incorporação na ZIF-8 e os ensaios de dissolução *in vitro* demonstraram que em pH 7,6 o BNZ-ZIF-8 libera o fármaco de maneira mais controlada (corrente sanguínea), quando comparado em pH 4,5 que libera o fármaco mais



rápido (células infectadas), sendo assim, o fármaco seria liberado seletivamente em meios ácidos, diminuindo os efeitos indesejados.

Trabalhos envolvendo antidiabético, como o de Al-Neyadi et al. (2020), retrata o encapsulamento do agonista pirimidina GLP-1 em ZIF-8 revestido com alginato. A associação com alginato, nesse caso, foi utilizada visando uma liberação de medicamento mais rápida em pH básico, superando a degradação em pH ácido. O estudo concluiu que ao utilizar esse DDS foi possível obter maior estabilidade e uma liberação controlada do fármaco, melhorando a biodisponibilidade da substância.

Outro estudo é o que envolve a utilização do efavirenz, antirretroviral utilizado na terapia anti-HIV, que apresenta como características de obstáculo a baixa solubilidade e a alta permeabilidade. Assim sendo, foi desenvolvido um sistema sensível ao pH com ZIF-8 proporcionando uma liberação de 95% do fármaco em 24h em pH 4,5 (Tabosa et al., 2020).

Tratando-se de antibióticos, pode-se citar estudos utilizando a vancomicina, como o trabalho de Huang et. al., (2021), no qual foram desenvolvidas nanopartículas utilizando nitrato de prata e 2-metilimidazol formando a estrutura Ag-MOF carregando o fármaco vancomicina (Vanc) camufladas por membrana plaquetária (PLT) formando a nanopartícula PLT@Ag-MOF-Vanc para tratar infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a metilicina. É sabido que a prata tem um poder antibacteriano natural, utilizado, principalmente, em microorganismos que desenvolveram resistência a alguns antibióticos. Foi demonstrado nos resultados que a nanopartículas de PLT@Ag-MOF-Vanc apresentou alta taxa de carregamento e encapsulamento, conseguindo inibir o crescimento do MRSA *in vitro*, obtendo resultados melhores do que quando foi utilizada apenas a vancomicina, sendo assim, Ag-MOF aumenta a capacidade antibacteriana da Vanc, podendo reduzir a sua dosagem. Além disso, os estudos *in vivo* demonstraram baixa toxicidade e boa biocompatibilidade, após a administração na veia da cauda dos camundongos.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos Sistemas Metalorgânicos (MOFs) foram mais observadas a aplicação de Imidazolato Zeolítico (ZIF-8), como estrutura para liberação de fármaco, pois apresentam características que são de grande interesse científico, como a microporosidade, alta área superficial, estabilidade cinética e facilidade de síntese. Foi observado que diversas classes de fármacos podem ser introduzidas nas estruturas MOFs, sendo os quimioterápicos os mais aplicados, dentre eles, a DOX foi relatada com mais frequência nos estudos selecionados. Para a classe de antiprotozoários, antiretrovirais e antidiabéticos, foram observados estudos com



BNZ, efavirenz e GLP-1, respectivamente. E, relacionado à classe de antibióticos foram observados estudos relatando a incorporação da vancomicina em estruturas de ZIF-8. No contexto geral, a incorporação de fármacos a estruturas de MOFs melhoram a biodisponibilidade, promovem uma entrega direcionada, contribuindo para a redução dos efeitos adversos e toxicidade da terapia. Diante do exposto, notou-se que embora as diversas inovações encontradas tenham demonstrado terapias eficientes, em sua maioria, os estudos encontram-se ainda em fase *in vitro* ou *in vivo*, com poucos estudos em fase clínica, necessitando ainda de maiores avanços para a sua inserção no mercado.

REFERÊNCIAS

ALNEYADI, Shaikha S. et al. Controlled release of pyrimidine compound using polymeric coated ZIF-8 metal-organic framework as glucagon-like peptide-1 receptor agonist carrier. **Molecules**, v. 25, n. 18, p. 4313, 2020.

AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. Aulton delineamento de formas farmacêuticas. 4 a Edição. 2016.

CHEN, Xu et al. Formulation of metal–organic framework-based drug carriers by controlled coordination of methoxy PEG phosphate: boosting colloidal stability and redispersibility. **Journal of the American Chemical Society**, v. 143, n. 34, p. 13557-13572, 2021.

CHEN, Yuping et al. Biomimetic nucleation of Metal–Organic frameworks on silk fibroin nanoparticles for designing Core–Shell-Structured pH-Responsive anticancer drug carriers. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 13, n. 40, p. 47371-47381, 2021.

DE MOURA FERRAZ, Leslie Raphael et al. Benznidazole in vitro dissolution release from a pH-sensitive drug delivery system using Zif-8 as a carrier. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 32, n. 6, p. 59, 2021.

DIZAJI, Babak Faraji et al. Synthesis of PLGA/chitosan/zeolites and PLGA/chitosan/metal organic frameworks nanofibers for targeted delivery of Paclitaxel toward prostate cancer cells death. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 164, p. 1461-1474, 2020.



GAO, Haiqing et al. Synthesis of ‘dual-key-and-lock’ drug carriers for imaging and improved drug release. **Nanotechnology**, v. 31, n. 44, p. 445102, 2020.

GUO, Haibin et al. Surface engineering of metal–organic framework as pH-/NIR-responsive nanocarrier for imaging-guided chemo-photothermal therapy. **International journal of nanomedicine**, p. 3235-3250, 2020.

HUANG, Rong et al. Platelet membrane-camouflaged silver metal-organic framework drug system against infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Journal of nanobiotechnology**, v. 19, n. 1, p. 1-19, 2021.

LAWSON, Harrison D.; WALTON, S. Patrick; CHAN, Christina. Metal–organic frameworks for drug delivery: a design perspective. **ACS applied materials & interfaces**, v. 13, n. 6, p. 7004-7020, 2021.

LEI, Zhentao et al. Block copolymer@ ZIF-8 nanocomposites as a pH-responsive multi-steps release system for controlled drug delivery. **Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition**, v. 31, n. 6, p. 695-711, 2020.

LI, Yawei et al. MOF nanoparticles with encapsulated dihydroartemisinin as a controlled drug delivery system for enhanced cancer therapy and mechanism analysis. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 8, n. 33, p. 7382-7389, 2020.

PROENZA, Yaicel G.; LONGO, Ricardo L. Simulation of the adsorption and release of large drugs by ZIF-8. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 60, n. 2, p. 644-652, 2019.

QI, Xiaoli et al. Metal-Organic Framework-Based Nanomedicines for the Treatment of Intracellular Bacterial Infections. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 5, p. 1521, 2023.

QIN, Ya-Ting et al. Tumor-sensitive biodegradable nanoparticles of molecularly imprinted polymer-stabilized fluorescent zeolitic imidazolate framework-8 for targeted imaging and drug delivery. **ACS applied materials & interfaces**, v. 12, n. 22, p. 24585-24598, 2020.



REN, Shen-Zhen et al. Oxygen self-sufficient core–shell metal–organic framework-based smart nanoplatform for enhanced synergistic chemotherapy and photodynamic therapy. **ACS applied materials & interfaces**, v. 12, n. 22, p. 24662-24674, 2020.

SONG, Yucong et al. Metal–Organic Sheets for Efficient Drug Delivery and Bioimaging. **ChemMedChem**, v. 15, n. 5, p. 416-419, 2020.

SUN, Yujia et al. Metal–organic framework nanocarriers for drug delivery in biomedical applications. **Nano-Micro Letters**, v. 12, p. 1-29, 2020.

TABOSA, Alinne Élide Gonçalves Alves et al. Prolonged Release of Anti-Retroviral Efavirenz From System Using ZIF-8 as Carrier. **Current HIV Research**, v. 18, n. 6, p. 396-404, 2020.

WANG, Ying et al. Metal-organic frameworks for stimuli-responsive drug delivery. **Biomaterials**, v. 230, p. 119619, 2020.

WEI, Yan et al. Spray drying-assisted construction of hierarchically porous ZIF-8 for controlled release of doxorubicin. **Nanoscale**, v. 14, n. 7, p. 2793-2801, 2022.

XUE, Xinghe et al. Enhancement of cancer chemotherapeutic efficacy via bone-targeted drug delivery carrier in bone metastases. **Drug Design, Development and Therapy**, p. 4455-4468, 2021.

YAN, Jiaqi et al. Mineralization of pH-sensitive doxorubicin prodrug in ZIF-8 to enable targeted delivery to solid tumors. **Analytical chemistry**, v. 92, n. 16, p. 11453-11461, 2020.

YUSUF, Vadia Foziya; MALEK, Naved I.; KAILASA, Suresh Kumar. Review on Metal–Organic Framework Classification, Synthetic Approaches, and Influencing Factors: Applications in Energy, Drug Delivery, and Wastewater Treatment. **ACS omega**, v. 7, n. 49, p. 44507-44531, 2022.

ZHOU, Shiyao et al. A nanoplatform to amplify apoptosis-to-pyroptosis immunotherapy via immunomodulation of myeloid-derived suppressor cells. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 13, n. 40, p. 47407-47417, 2021.