



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

JOCEMIRLLA MARTA CORREIA TAVARES DINIZ

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NANOESTRUTURAS DE
IMIDAZOLATOS ZEOLÍTICOS (ZIF-8) COM DAP**

Maceió

2024

JOCEMIRLLA MARTA CORREIA TAVARES DINIZ

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NANOESTRUTURAS DE
IMIDAZOLATOS ZEOLÍTICOS (ZIF-8) COM DAP**

Defesa de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Universidade Federal de
Alagoas, como requisito parcial para
obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Irinaldo Diniz

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Luíse Lopes
Chaves.

Maceió

2024

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

D585s Diniz, Jocemirlla Marta Correia Tavares.
 Síntese e caracterização de nanoestruturas de imidazolatos zeolíticos (ZIF-8)) com
DAP / Jocemirlla Marta Correia Tavares Diniz. – 2024.
 60 f. : il. color.

Orientador: Irinaldo Diniz.
Co-orientadora: Luíse Lopes Chaves.
Dissertação (Mestrado em Farmácia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de
Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2024.

Bibliografia: f. 55-60.

1. Dapsona. 2. Estruturas Metalorgânicas. 3. Nanoestruturas. 4. Sistemas de
liberação de fármacos. I. Título.

CDU: 615.33



1. Ata de defesa de dissertação

Aos quatro dias do mês abril de 2024, às dez horas, reuniu-se, via videoconferência, através do link: a banca examinadora composta pelas docentes doutoras, Camila Braga Dornelas e Amanda Damasceno Leão, para o **Exame de Defesa** da dissertação intitulada: “**Obtenção de Nanopartículas baseadas em Estruturas Metal-Orgânicas (MOFS) com Dapsona para tratamento da Hanseníase,**” elaboradora pela mestranda **Jocemirlla Marta Correia da Silva**, regularmente matriculada no programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, nível mestrado, sob a orientação do **Prof. Dr. Irinaldo Diniz Brasília Júnior**, e coorientação da **Profa. Dra. Luise Lopes Chaves**. Em seguida, reunidos em sessão secreta às 11:20 horas, os examinadores consideram a dissertação (X) APROVADA OU () APROVADA COM RESTRIÇÃO, emitindo o seguinte parecer: A candidata demonstrou evolução entre o período de qualificação e defesa, acatando as sugestões propostas pela banca, tendo ciência e que precisa ainda fazer correções para entrega do documento final.

Nada mais havendo a tratar, a sessão foi encerrada às 11:35 horas e eu, Daniel de Brito Ricarte, Secretário do PPGCF, Mestrado, lavrei a presente ata que segue assinada pela Banca Examinadora e pela Mestranda.

Maceió, 04 de abril de 2024

Presidente (Orientador): Prof. Dr. Irinaldo Diniz Brasília Júnior



Documento assinado digitalmente
IRINALDO DINIZ BASILIO JUNIOR
Data: 04/04/2024 14:13:18-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Coorientadora: Profa. Dra. Luise Lopes Chaves



Documento assinado digitalmente
LUISE LOPES CHAVES
Data: 04/04/2024 11:41:35-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Examinadora Interna: Profa. Dra. Camila Braga Dornelas



Documento assinado digitalmente
CAMILA BRAGA DORNELAS
Data: 04/04/2024 11:46:06-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Examinadora Externa: Profa. Dra. Amanda Damasceno Leão



Documento assinado digitalmente
AMANDA DAMASCENO LEAO
Data: 05/04/2024 08:37:21-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Mestranda: Jocemirlla Marta Correia da Silva



Documento assinado digitalmente
JOCEMIRLLA MARTA CORREIA TAVARES DINIZ
Data: 04/04/2024 14:20:30-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

AGRADECIMENTOS

Com profunda gratidão, expresso meu agradecimento a Deus e à minha mãe, Maria Jucélia (in memoriam). Sua dedicação, esforço e amor foram fundamentais na minha formação. Ela sempre me incentivou a buscar o conhecimento e se orgulhava ao saber que eu seria a primeira da família a ingressar no mestrado acadêmico. Agradeço por tudo que fez por mim e por sua presença constante durante os 28 anos da minha vida.

Estendo minha gratidão à minha família, especialmente às minhas irmãs Julia, Geovana e Jucemirta, que sempre me compreenderam e apoiaram. Agradeço também ao meu amado esposo Alex, que esteve ao meu lado, me ajudando a superar desafios, enfrentar todo o processo e, principalmente, a não desistir.

Agradeço à minha psicóloga, Maria Alice, pelo amparo e cuidado durante um período tão conturbado e difícil. Ela me ajudou a entender que os problemas nem sempre estão em mim. Sou grata à minha amiga Tayná, que me incentivou a me inscrever no processo seletivo do mestrado, e aos meus amigos Maria Clara, Charla, Cadu e Livia, que sempre estiveram dispostos a ouvir meus desabafos.

Expresso minha gratidão à FAPEAL pela bolsa que me foi concedida, permitindo que eu permanecesse na universidade e auxiliando a mim e às minhas irmãs em um momento tão difícil.

Agradeço aos meus professores e orientadores, às minhas colegas de projeto Natália, Livia, Jéssica e Mylena, e à banca, que contribuíram para a melhoria do meu trabalho.

Agradeço à UFAL, ao laboratório TECNANO, aos institutos de Farmácia, Química, Física e à UFPE por terem contribuído para a minha pesquisa. Agradeço também ao técnico da pós-graduação do ICF, Daniel, que sempre foi solícito comigo.

RESUMO

A hanseníase é uma doença endêmica em alguns países, incluindo o Brasil, seu tratamento atual é através da poliquimioterapia, que pode ser complexo e causar efeitos adversos. Algumas técnicas tem sido estudadas para melhorar sua biodisponibilidade, com o uso da nanotecnologia, já que a DAP é um fármaco de baixa solubilidade. O uso de Estruturas Metal-orgânicas (MOF), especificamente a estrutura de imidazolato zeolítico (ZIF-8) tem se mostrado promissoras para a administração e liberação controlada de fármaco e este trabalho teve como objetivo desenvolver um sistema nanoestruturado baseado em ZIF-8 como sistema de liberação de dapsona (DAP), sendo a DAP carregada de forma in situ na nanoestrutura de ZIF-8, à temperatura ambiente em meio aquoso. Tanto ZIF-8 quanto o DAP@ZIF-8 foram caracterizados usando várias ferramentas de caracterização, como: difração de raios X (DRX), termogravimetria (TG), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), doseamento, tamanho de partícula, índice de polidispersão (PDI), potencial zeta, microscopia eletrônica de transmissão (MET). Através dos difratogramas, foram identificados padrões correspondentes à ZIF-8 e DAP@ZIF-8, confirmando a integridade estrutural e a pureza de fase das nanoestruturas, micrografias MET de ZIF-8 e DAP@ZIF-8 mostraram nanocristais hexagonais bem desenvolvidas e distribuição uniforme. O encapsulamento de DAP foi confirmado por estudos de espectroscopia UV-Visível e FTIR, e resultou em uma diminuição no tamanho médio da partícula e de seu potencial zeta, preservando a morfologia hexagonal. Os estudos comprovaram o potencial do ZIF-8 para ser usado como carreador para entrega controlada de DAP. No entanto faz-se necessária mais investigações para aprimoramento de futuras aplicações utilizando tal sistema.

Palavras-chaves: DAP, Estruturas Metal-orgânicas, Nanoestruturas, sistemas de liberação de fármacos

ABSTRACT

Leprosy is an endemic disease in some countries, including Brazil. Its current treatment is through polychemotherapy, which can be complex and cause adverse effects. Some techniques have been studied to improve its bioavailability, with the use of nanotechnology, since DAP is a drug with low solubility. The use of Metal-Organic Frameworks (MOF), specifically the zeolitic imidazolate structure (ZIF-8) has shown promise for the administration and controlled release of drugs. This work aimed to develop a nanostructured system based on ZIF-8 as a dapson (DAP) delivery system, with DAP being loaded in situ into the ZIF-8 nanostructure, at room temperature in aqueous medium. Both ZIF-8 and DAP@ZIF-8 were characterized using various characterization tools, such as: X-ray diffraction (XRD), thermogravimetry (TG), Differential Scanning Calorimetry (DSC), assay, particle size, polydispersity index (PDI), zeta potential, and transmission electron microscopy (TEM). Through the diffractograms, patterns corresponding to ZIF-8 and DAP@ZIF-8 were identified, confirming the structural integrity and phase purity of the nanostructures. TEM micrographs of ZIF-8 and DAP@ZIF-8 showed well-developed hexagonal nanocrystals and uniform distribution. The encapsulation of DAP was confirmed by UV-Visible and FTIR spectroscopy studies, and resulted in a decrease in the average particle size and zeta potential, preserving the hexagonal morphology. The studies proved the potential of ZIF-8 to be used as a carrier for controlled delivery of DAP. However, further research is needed to improve future applications using such a system.

Keywords: DAP, Metal-organic structures, Nanostructures, Drug delivery systems

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fórmula estrutural da DAP	17
Figura 2. Estrutura ZIF-8	255
Figura 3. Fluxograma da síntese <i>in situ</i> de DAP@ZIF-8 para as metodologias 1 e 2.....	466
Figura 4. Fluxograma da síntese <i>in situ</i> de DAP@ZIF-8 para a metodologia 3.....	36
Figura 5. a) Espectro de absorção da DAP em HCl 1 M; b) Curva de calibração de DAP em HCl 1M.....	43
Figura 6. a) Distribuição do tamanho da partícula ZIF-8. b) Distribuição do tamanho da partícula DAP@ZIF-8. c) Imagem MET de ZIF-8. d) Imagem MET de DAP@ZIF-8.....	46
Figura 7. a) Potencial zeta de DAP@ZIF-8 e b) Potencial zeta de ZIF-8	47
Figura 8. Análise DRX de diferentes sínteses para aquisição de DAP@ZIF-8.....	519
Figura 9. Espectros FT-IR da DAP@ZIF-8, ZIF-8 e DAP.....	50
Figura 10. Curvas TG do ZIF-8 e DAP@ZIF-8.....	51
Figura 11. Curvas DSC do ZIF-8 e DAP@ZIF-8.....	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Preparações farmacêuticas inovadoras da dapsona ...	20
Tabela 2. Diferentes tipos de nanocarreadores e algumas de suas funções.....	21
Tabela 3. Formas de obtenção de ZIF-8	27
Tabela 4. Fármacos incorporados em ZIF-8.....	30
Tabela 5. Materias utilizados na síntese de ZIF-8 com DAP	35
Tabela 6. Condições experimentais utilizadas para a síntese de DAP@ZIF-8	37
Tabela 7. Otimização da Capacidade de carga de DAP@ZIF-8.....	38
Tabela 8. Resultados experimentais obtidos para as sínteses de DAP@ZIF-8.....	41
Tabela 9. Média de carregamento do fármaco e (EDX) para as sínteses 1, 2 e 6.....	42
Tabela 10. Resultados da otimização da capacidade de carga.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS

ABSm	Absorbância Máxima
ATR	Reflexão Total Atenuada
° C	graus Celsius
C	Carbono
CLZ	Clofazimina
cm-1	Número de ondas por centrímetro
°C/min	graus Celsius por minuto
DAP	Dapsona
DAP@ZIF-8	Dapsona com Zif-8
DDS	<i>Drug Delivery Systems</i> ou Sistema de liberação de fármacos
DLS	<i>Dynamic Light Scattering</i> ou Dispersão Dinâmica da Luz
DMSO	Dimetilsulfóxido
DRX	Difração de Raios X
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DTN	Doença Tropical Negligenciada
EDX	Energia Dispersiva de Raios-X
ELS	Espalhamento Eletroforético de Luz
FT-IR	Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier
g/mol	gramas por mol
h	horas
H	Hidrogênio
HCl	Ácido Clorídrico
H ₂ O	Água
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
KCPS	<i>Kilo Characters Per Second</i>
kV	kilovolt
Ltda	Limitada
LogP	Coeficiente de partição
M	molar
mA	miliAmpere
mcg/mL	micrograma por mililitro (= µg/mL)
MeIm	2-metil imidazol

MeOh	metanol
MET	Microscopia Eletrônica de Transmissão
mg	miligrama
mg/ml	miligrama por mililitro
mg/kg	miligrama por quilo
mL	mililitro
mL.min-1	mililitro por minuto
mm	milímetro
MOF	Estrutura Metal-orgânica
mV	miliVolt
n	número
NH ₂	radical amino
Nm	Nanômetro
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDA	polidopamina
PDI	Índice de Polidispersão
pH	potencial hidrogeniônico
pKa	constante de dissociação de ácido
pKb	constante de dissociação de base
PQT	Poliquimioterapia
RNA	Ácido ribonucléico
Rpm	Rotação por minuto
S1	Síntese 1
S2	Síntese 2
S6	Síntese 6
s (%)	enxofre (porcentagem)
SUS	Sistema Único de Saúde
TGA	Termogravimetria
TG	Termogravimetria
UV	Radiação ultravioleta
UV/Vis	Ultravioleta visível
x	vezes
ZIF-8	Estruturas Zeolíticas de Imidazolato-8
Zn	Zinco

Zn-N	Ligação entre zinco e nitrogênio
ZnO	Óxido de zinco

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	13
2.1. Objetivo geral	13
2.2. Objetivos específicos	13
3. REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1. Etiologia da doença	14
3.2. Tratamento atual	15
3.2.1. Clofazimina	15
3.2.2. Rifampicina	16
3.2.3. Dapsona	16
3.3. Problemas relacionados à terapia	18
3.4. Estratégias alternativas	18
3.5. Estruturas Metal-Orgânicas (MOF)	22
3.6. Estruturas de Imidazolatos Zeolíticos (ZIF-8)	25
3.6.1. Formas de obtenção da ZIF-8	26
3.6.2. Estruturas de imidazolatos zeolíticos (ZIF-8) como sistema carreador de fármaco	30
3.6.3.1. Determinação da capacidade de carregamento	31
3.6.3.2. Tamanho da partícula e Índice de polidispersão (PDI)	31
3.6.3.3. Potencial Zeta	32
3.6.3.4. Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)	32
3.6.3.5. Difração de Raios-X (DRX)	32
3.6.3.6. Espectroscopia de energia dispersiva de raios-X (EDX)	33
3.6.3.8. Análise Térmica	34
4. METODOLOGIA	35
4.1. Materiais utilizados	35
4.2. Avaliação dos parâmetros de síntese de ZIF-8 com DAP (DAP@ZIF-8) <i>in situ</i>	35
4.2.1. Espectroscopia de energia dispersiva de raios X	37
4.3. Otimização da Capacidade de carga de DAP@ZIF-8	37
Tabela 7: Otimização da Capacidade de carga de DAP@ZIF-8	38
4.4. Caracterização	38
4.4.1. Tamanho da partícula e Índice de polidispersão (PDI)	38
4.4.2. Potencial Zeta	38
4.4.3. Difração de Raio-X	38
4.4.4. Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)	39
4.4.5. Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)	39
4.4.6. Análise térmica	39
4.4.7. Determinação da capacidade de carregamento do fármaco	40
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	40

5.1	Avaliação dos parâmetros de síntese de ZIF-8 com DAP (DAP@ZIF-8) <i>in situ</i>	40
5.2	Otimização da Capacidade de carga de DAP@ZIF-8	43
5.3	Caracterização	44
5.3.1.	Tamanho da partícula, Índice de polidispersão.....	44
5.3.3.	Potencial zeta.....	47
5.3.4.	Difração de Raio-X	48
5.3.5.	Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR).....	50
5.3.5.	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	52
6.	CONCLUSÃO	54
7.	REFERÊNCIAS	55

1. INTRODUÇÃO

A hanseníase, também denominada "lepra", é uma doença crônica infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, um bacilo de crescimento intracelular demorado, que pode ser transmitido através de uma pessoa infectada pelas secreções nasais. A presença da bactéria na pele ocasiona manifestações dermatológicas como manchas brancas ou avermelhadas, perda da sensibilidade e fraqueza muscular, podendo ser incapacitante e permanente em alguns casos. A doença continua sendo um problema de saúde pública, pois ainda é considerada endêmica em alguns países tropicais em desenvolvimento, sendo o Brasil um dos países com maior número de casos, perdendo apenas para a Índia (CHAVES et al. 2020; BARBIERI et al. 2022; BRASIL, 2022).

O tratamento atual indicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é a poliquimioterapia (PQT), que é constituída pela associação de três medicamentos (DAP, clofazimina e rifampicina), disponibilizados pelo Serviço Único de Saúde (SUS). A PQT é de fundamental importância, pois evita a resistência medicamentosa do bacilo; mas, apesar da sua eficácia, muitos pacientes consideram o tratamento complexo pelo número de doses diárias administradas e por seus efeitos adversos causados pela baixa solubilidade dos fármacos envolvidos (BRASIL, 2022; GOULART et al. 2022).

Diante disso, a nanotecnologia é uma alternativa viável para a melhoria da biodisponibilidade de medicamentos pouco solúveis em água, como a DAP, sendo um fator de mudança positivo para problemas relacionados à baixa solubilidade e/ou permeabilidade de fármacos, contribuindo, conseqüentemente, para a redução de efeitos colaterais relacionados e podendo oferecer uma maior eficácia da terapia medicamentosa. Portanto, a associação do fármaco DAP, utilizado atualmente no tratamento da hanseníase, incorporada em nanoestruturas é vista como melhoria e otimização do tratamento da doença. A introdução de nanoestruturas pode reduzir a intensidade do efeito de liberação de medicamentos, aumentar a estabilidade do fármaco e proporcionar uma liberação controlada, além da diminuição da toxicidade (FERREIRA, RANGEL, 2009; YIN et al. 2022). A DAP foi incorporada em nanossistemas poliméricos como o Eudragit EL-100 e em estruturas metal-orgânicas como a MIL-Fe (53), alcançando carregamentos de fármaco de 23,5% e 27,6%, respectivamente. Esses avanços sugerem que o uso de nanossistemas podem melhorar a administração da DAP (CHAVES et al. 2017; YADAV et al. 2023).

Nos últimos tempos, as estruturas metal-orgânicas (*Metal-Organic Framework - MOF*), têm tido grande importância nos campos de pesquisa. As MOF são estruturas cristalinas altamente porosas, compostas por íons metálicos e ligantes orgânicos que se automontam para formar uma estrutura de rede porosa. São conhecidas por suas propriedades únicas, como alta porosidade, alta capacidade de carga e estabilidade térmica. Essas propriedades as tornam adequadas para uma variedade de aplicações incluindo separação, encapsulamento, administração e liberação controlada de medicamentos (KAUR et al. 2017; BAO, WEI e FU, 2022).

Entre as MOF, a estrutura zeolítica de imidazolato-8 (*ZIF-8 - Zeolitic Imidazole Framework-8*), formada por metais de coordenação tetraédricos conectados a ligantes imidazólicos têm obtido destaque, pois são nanocarregadores propícios devido às suas notáveis características intrínsecas, como excelente capacidade de carga de medicamentos, síntese descomplicada, boa biocompatibilidade e responsividade ao pH (potencial de Hidrogênio) (MITTAL, GANDHI e ROY, 2022).

Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi o desenvolvimento de um sistema nanoestruturado como carregador da DAP para o tratamento da hanseníase baseado em ZIF-8. Os nanossistemas carregadores de medicamentos podem ser adaptados para modular a liberação dos fármacos de baixa solubilidade, reduzindo a sua toxicidade e protegendo o fármaco do metabolismo direcionado para as células, tecidos e compartimentos, aprimorando o tratamento farmacológico.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

- Sintetizar e caracterizar nanoestruturas de imidazolatos zeolíticos (ZIF-8) carregadas com DAP.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar o método de síntese de imidazolatos zeolíticos (ZIF-8) com DAP (DAP@ZIF-8) por método *in situ*;
- Otimizar o grau de capacidade de carregamento da DAP do sistema obtido através de parâmetros de síntese;
- Determinar capacidade de carregamento de DAP@ZIF-8
- Caracterizar ZIF-8 e DAP@ZIF-8 através de análises morfológicas, térmicas e espectroscópicas como difração de raios X (DRX), termogravimetria (TG), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), doseamento, tamanho de partícula, índice de polidispersão (PDI), potencial zeta, microscopia eletrônica de transmissão (MET)

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Etiologia da doença

A hanseníase, também conhecida como Bacilo de Hansen, é uma doença tropical infecciosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, um bacilo gram-positivo álcool-ácido-resistente. É classificada como uma doença crônica que pode ocasionar manifestações dermatológicas e histopatológicas, e que é transmitida por meio das vias respiratórias ao ter contato prolongado com uma pessoa infectada que está sem tratamento, por meio de gotículas de saliva eliminadas durante a fala (BRASIL, 2022). As manifestações clínicas da doença estão correlacionadas a resposta imunológica de cada hospedeiro, causando danos principalmente na pele e no sistema nervoso central, sendo o ser humano seu hospedeiro principal (AZEVEDO et al. 2017; FROES JUNIOR, SOTTO e TRINDADE, 2022).

É considerada uma doença tropical negligenciada (DTN) que possui tempo de evolução lento, ocasionando geralmente um diagnóstico tardio, pois seus sintomas podem demorar de dois meses a 10 anos ou mais para surgirem, resultando no aumento da transmissão, podendo causar danos irreversíveis (BARBIERI et al. 2022). É tida também como uma enfermidade granulomatosa e de alta endemicidade principalmente nos países tropicais subdesenvolvidos e em desenvolvimento, representando um problema de saúde pública (PROPERCIO et al. 2021).

Apesar de terem sido estabelecidas medidas que reduziram o número de casos nos últimos anos, a hanseníase ainda é endêmica em algumas zonas específicas (SILVA et al. 2020). A OMS registrou no ano de 2019 mais de duzentos mil novos casos de hanseníase, sendo que cerca de 80% deles ocorreram na Índia, Indonésia e Brasil, com o Brasil ocupando o segundo lugar na relação de países com maior número de casos no mundo (PIRES et al. 2021; BRASIL, 2022).

A suspeição dessa patologia é feita em pessoas portando os seguintes sinais e sintomas: presença de lesões cutâneas avermelhadas ou com hipopigmentação, alteração sensorial nessas lesões, espessamento de nervos periféricos, edema ou nódulos na face ou na orelha, e dormência ou formigamento de mãos/pés (BRASIL, 2022).

O diagnóstico inicial da doença é clínico, onde será avaliada a condição dermatoneurológica do paciente através de testes sensoriais, palpação de nervos, condições de força motora, entre outros. Exames complementares como biópsia de pele, baciloscopia, exame histopatológico, testes laboratoriais, ultrassonografia e ressonância

magnética podem ser solicitados para identificação de lesões neurais (HANSENÍASE, 2023).

3.2. Tratamento atual

O tratamento para combater a hanseníase se dá pela adoção da poliquimioterapia, que se baseia na combinação de três antimicrobianos: rifampicina, DAP e clofazimina, sendo disponibilizada de forma gratuita e provocando uma redução de 99% da carga global da doença. É indicada pela OMS desde a década de 80 e, se administrada no curso inicial da doença, consegue evitar a maior parte das complicações associadas. O período de tratamento pode variar de acordo com a forma da hanseníase, levando cerca de seis meses para a forma paucibacilar e 12 meses para a forma multibacilar (PEREZ-MOLINA et al. 2020; BARBIERI et al. 2022; BRASIL, 2022).

A PQT causa a morte bacilar, tornando possível a cura da doença e impossibilitando a sua transmissão. É muito eficiente na redução da prevalência, mas não da incidência da hanseníase (LASTÓRIA et al. 2018; SERRANO-COLL et al. 2021).

3.2.1 Clofazimina

A clofazimina (CLZ) é um fármaco com atividade antibiótica e anti-inflamatória, pertencente a classe das riminofenazinas (BAIK e ROSANIA, 2012; LI et al. 2016). Após administração oral, apenas cerca de 40% é absorvido pelo organismo devido a sua baixíssima solubilidade ($\log P > 7$). A alta lipofilia da CLZ leva ao acúmulo no organismo, apresentando tempo de meia vida de 70 dias, transformando as células do organismo em reservatórios do fármaco. Além disso, o uso da CLZ produz efeitos colaterais como pele amarelada ou avermelhada, dor abdominal e cardiotoxicidade (LI et al. 2016). A baixa solubilidade da CLZ pode estar relacionada, mais especificamente, com alta toxicidade do fármaco (BAIK e ROSANIA, 2012). Após administrado, o pH fisiológico e o meio aquoso dos fluidos intestinais levam à precipitação da CLZ, e à formação de cristais intracelulares (NUNES, SILVA e CHAVES, 2016). Este fenômeno poderá estar correlacionado com os efeitos indesejados após administração e consequente abandono do tratamento (YOON et al. 2015).

3.2.2 Rifampicina

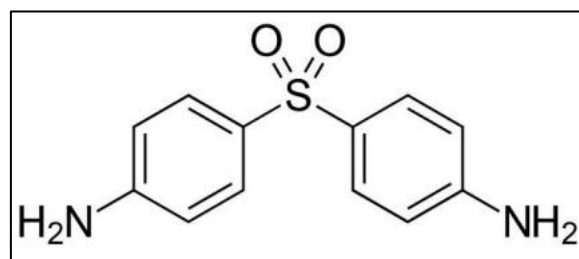
A rifampicina é um composto semissintético derivado da rifamicina, um antibiótico macrocíclico sofisticado que bloqueia a produção de ácido ribonucleico (RNA) em uma variedade extensa de microrganismos nocivos. Este medicamento, cujo componente ativo foi descoberto em 1957, é gerado de forma natural pela bactéria *Amycolatopsis mediterranei*. Inicialmente, a rifampicina foi introduzida como um medicamento antituberculose crucial em 1966, e com o tempo, suas aplicações foram gradualmente expandidas. É um antibiótico essencial no combate à tuberculose e à hanseníase, além de ser eficaz contra infecções osteoarticulares e endocardite infecciosa causada por estafilococos. Seu alcance de ação abrange bactérias gram-positivas e gram-negativas, com destaque para bactérias que se multiplicam intracelularmente, como as micobactérias humanas. Possui uma excelente biodisponibilidade quando administrada por via oral, no entanto, a absorção do antibiótico é diminuída se for ingerido junto com alimentos. Por esse motivo, é recomendado que seja administrado em suspensão oral, pelo menos 30 minutos antes das refeições.

A rifampicina é geralmente bem tolerada em doses de 10 mg/kg/dia, mas pode ser menos tolerável em doses mais elevadas, e a intolerância digestiva pode, por vezes, exigir a suspensão do tratamento. É comum observar um aumento moderado da bilirrubina e das transaminases no início do tratamento, mas geralmente é temporário. Contudo, pode ocorrer hepatite grave, o que justifica a necessidade de monitorização regular da função hepática durante todo o período de tratamento (DUTERTRE, MARTIN-BLONDEL e MARCHOU, 2017).

3.2.3 Dapsona

A DAP é um fármaco bacteriostático com ação na inibição de uma enzima que faz parte da biossíntese do folato no *M. leprae*. DAP, com fórmula molecular $C_{12}H_{12}N_2O_2S$ e massa molar de 248,30 g/mol, é caracterizada como um pó cristalino de cor branca, inodoro e sensível à luz, com pKa 2,41, pKb 13,0 e seu ponto de fusão varia de 175-181° C. É uma amina aromática e pertence à família das sulfonas, sendo derivado sintético da diaminosulfona, apresentando similaridade com outras sulfonamidas com o grupamento químico sulfonil, o qual é essencial tanto para a sua atividade biológica, como para o surgimento de efeitos adversos. A figura 1 mostra a estrutura química da DAP.

Figura 1. Fórmula estrutural da DAP



Fonte: Tiwari et al. (2018).

Esse fármaco vem sendo utilizado para uso médico há mais de 70 anos e possui ação anti-inflamatória e antimicrobiana, tendo uso significativo no tratamento da hanseníase, devido à sua ação bacteriostática. Em decorrência das suas características anti-inflamatórias, pode conferir ação preventiva em enfermidades associadas à demência e também tem sido usada *off-label* no tratamento de doenças de pele infecciosas (CHAVES et al. 2015; DA ROCHA et al. 2023; MARINHO, 2023). Na década de 80, a DAP era o único fármaco usado no tratamento da hanseníase, porém seu uso prolongado, ou de forma inadequada, levava a resistência medicamentosa durante o uso da monoterapia.

Apesar do seu extenso efeito terapêutico, a DAP apresenta baixa solubilidade, é quase insolúvel em água (0.284 mg/ml), razoavelmente solúvel em etanol, solúvel em acetona e metanol, e prontamente solúvel em ácidos minerais diluídos, sendo classificada como fármaco de classe II, de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica. Os fármacos integrantes da classe II possuem baixa solubilidade em água, o que limita sua absorção e acarreta problemas de biodisponibilidade, podendo levar à redução da eficácia do medicamento ou aumentar o risco de toxicidade. A baixa solubilidade do fármaco pode ser um dos fatores que levam ao seu acúmulo no organismo. DAP tende a acumular-se principalmente na pele, e especialmente nos músculos, fígado e rins (CHAVES et al. 2017; WU et al. 2022; MARINHO, 2023).

Os efeitos adversos relacionados ao uso de DAP variam desde problemas digestivos como náusea, vômito, estomatites e dor epigástrica até a ocorrência de hepatites tóxicas, icterícia colestática, reações de fotossensibilidade cutânea e psicose. Esses sintomas ficaram conhecidos como "síndrome da sulfona". Sintomas mais severos como linfadenopatia, metahemoglobinemia, anemia hemolítica e linfocitose com linfócitos atípicos podem ocorrer, embora sejam menos frequentes (SENER et al. 2006; OLIVEIRA et al. 2014).

Um grande entrave na indústria farmacêutica é encontrar alternativas para melhorar a solubilidade de fármacos em meio aquoso, já que a grande maioria são produzidos para uso oral na forma sólida. Então, elaborar métodos para melhor dissolução e absorção oral desses fármacos são importantes.

3.3. Problemas relacionados à terapia

Apesar da ampla disponibilização da poliquimioterapia, o longo período de tratamento é um dos principais fatores relacionados ao abandono ou não adesão do tratamento por parte do doente, além das possíveis complicações resultantes das reações tóxicas (DUTHIE et al. 2020). Ademais, os fármacos envolvidos na terapia geram efeitos adversos que afetam o bem-estar do paciente (GOULART et al. 2022). Tais efeitos estão relacionados com a baixa solubilidade dos fármacos usados no tratamento que são propensos ao acúmulo no organismo (BAIK e ROSANIA, 2012; CHAVES et al. 2017). Outrossim, pode haver risco de interação medicamentosa, caso o paciente faça uso de outros tipos de medicamentos além da PQT (PIRES et al. 2021).

3.4. Estratégias alternativas

O interesse por sistemas que aprimorassem a distribuição e liberação de medicamentos começou mediante observações acerca do mecanismo de ação padrão, onde somente uma pequena parcela atinge o tecido alvo e a maior parte é espalhada por outros tecidos, metabolizada ou eliminada. Ainda assim, a conquista de um sistema verdadeiramente eficiente aconteceu apenas no começo do século XX, com um modelo lipossomal, sugerido por Paul Ehrlich.

A procura constante por sistemas de liberação de fármacos ou DDS (*Drug Delivery Systems*), é devido aos benefícios relacionados, pois ao manter a concentração do medicamento na faixa terapêutica por um período mais longo são necessárias doses menores, aumentando, assim, a efetividade e reduzindo possíveis efeitos adversos. Os sistemas de transporte são criados pela interação entre fármacos e materiais compatíveis com o organismo. Eles transportam e liberam o medicamento no tecido desejado, assegurando especificidade, controlando a liberação e, conseqüentemente, a concentração no corpo (FELIX, 2019).

A procura por terapias para novas e antigas doenças persiste e novas tecnologias estão sendo criadas para aprimorar o transporte e as características dos fármacos. Como exemplos dessas tecnologias, temos os pró-fármacos, lipossomas, biopolímeros,

nanoestruturas, ciclodextrinas e, mais recentemente, redes de coordenação ou estruturas metal-orgânicas (MOF). Além do objetivo de aprimorar a biodisponibilidade de moléculas usadas em terapias para várias doenças, esses sistemas têm como meta principal reduzir os efeitos adversos de medicamentos já em uso e, com isso, melhorar o bem estar dos pacientes em tratamento (ALVES, 2016).

A nanotecnologia vem sendo muito utilizada na entrega de fármacos. O uso de nanoestruturas como carreadores de fármacos pouco solúveis cresceu extensivamente, visando o aumento da sua biodisponibilidade no organismo. Reduzir o tamanho de partículas para a escala nanométrica permite um aumento considerável em sua área superficial (DA ROCHA et al. 2023). Dessa forma, a associação de nanossistemas aos fármacos é atribuída ao melhoramento do controle de liberação, maior estabilidade e diminuição da toxicidade de tais fármacos, além de fornecer maior proteção ao medicamento contra a degradação no organismo (THAKUR et al. 2016; KAUR et al. 2017; REGIS, SILVA e GUEDES, 2021).

A tecnologia de liberação controlada de medicamentos oferece algumas vantagens em relação às formas de dosagem tradicionais, pois esses sistemas de entrega proporcionam maior segurança, eficácia, toxicidade diminuída, maior aderência e comodidade ao paciente ao manter a concentração do medicamento constante na faixa terapêutica por um período estendido, utilizando-se de uma única dose. Nesses sistemas, o medicamento está associado a um transportador, que tem a função de superar as propriedades físico-químicas restritivas dos medicamentos encapsulados, aprimorando, assim, a farmacodinâmica, farmacocinética e os efeitos toxicológicos dos mesmos (ALVES, 2016). Na tabela 2 é possível observar os diferentes tipos de nanocarreadores e algumas de suas funções.

Nos dias atuais, vários estudos estão sendo realizados sobre novas formulações farmacêuticas de dapsona destinadas ao tratamento da hanseníase. O objetivo desses estudos é aprimorar e otimizar essa terapia medicamentosa (DE MELO PASTOR; DE OLIVEIRA; DE VASCONCELOS, 2022).

A DAP já foi incorporada em nanossistemas poliméricos e metal-orgânicos, visando melhorar a eficácia terapêutica e minimizar os efeitos colaterais. Entre os sistemas estudados, o Eudragit EL-100, um copolímero de ácido metacrílico, demonstrou ser um veículo promissor para a DAP, alcançando um carregamento de fármaco de 23,5% (em relação ao peso do polímero) (CHAVES et al. 2017). Na tabela

abaixo, consta algumas das preparações farmacêuticas inovadoras da dapsona no período entre 2010 e 2022.

Tabela 1 - Preparações farmacêuticas inovadoras da dapsona.

Inovações Farmacêuticas	Via de administração	Descrição	Referência
Cápsula de nanoemulsão	Oral	Produção de nanoemulsão oral da dapsona, inserida em cápsulas de gelatina dura, com propilenoglicol como co-solvente.	Monteiro et al., 2012
Nanoemulsão	Tópica	Produção de uma tópic de dapsona, o nanoemulsão ca a usando s tensoativos tween 80 e Span 20.	Borges et al., 2013
Nanopartículas	Oral	Nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) carregados com DAP e SLNs manosiados (M-SLNs).	Vieira et al., 2016
Cocristais	Não relatada	Cocristais farmacêuticos com uma série de sete cocristais, que são compostos de DAP e polímero linear polietilenoglicol (PEG).	Chappa et al., 2018
Hidrogel	Oral	Hidrogéis responsivos ao pH carregados com DAP baseados em quitosanas.	Chaves et al., 2019
Nanofibras/nanoemulsão	Oral	Nanofibras de núcleo/casca encapsuladas em nanoemulsão de dapsona	Ranjbar et al., 2019
Dispersão sólida	Oral	Dispersões Poliméricas (PD) amorfas de dapsona (DAP) usando Desenho de Experimentos (DoE) e Metodologia de Superfície de Resposta (RSM) como otimização.	Chaves et al., 2015
Sal de dapsona e mistura eutéticas.	Não descrita no artigo	Formas sólidas multicomponentes da DAP com uma série de hidroxibenzóicos selecionados.	Li, et al., 2020
Suspensão	Oral	Dapsona em suspensões extemporâneas, orais e compostas.	Alarie; Candidate & Friciu, 2018
Capsula	Oral	Capsulas de gelatina dura de DAP automico emulsificantes, usando o surfactante tween 80 e o labrasol como co-surfactante.	Mahore et al., 2021
Pós secos de nanocápsulas	Não descrito	Pós secos de nanocápsulas de núcleo lipídico contendo dapsona, revestida com quitosana, utilizando a técnica de secagem por pulverização.	Cé et al., 2019
Nanosuspensão	Não descrito	A nanosuspensão da DAP preparada pelo método de nanoprecipitação.	Sindhuri & Supraneni, 2021
Gel lipossômico	Transdérmico	O gel etossômico foi preparado com DAP e Cloxacilina Sódica, utilizando carbopol 934 como polímero gelificante.	Tiwari et al., 2018

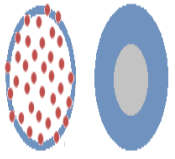
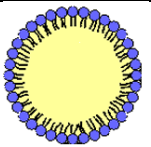
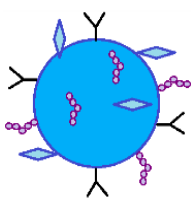
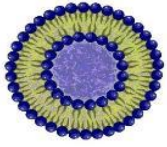
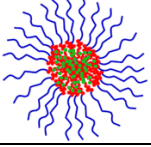
etanólico			
Nanopartículas	Oral	Nanopartículas carregadas de dapsona (NPs-DAP) foram produzidas com o polímero Eudragit L100 (EL100) pelo método de nanoprecipitação.	Chaves et al., 2017

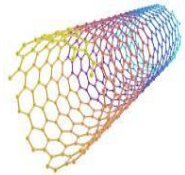
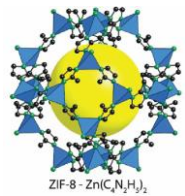
Fonte: de Melo Pastor; de Oliveira; de Vasconcelos (2022).

Além disso, a DAP também foi incorporada recentemente em uma estrutura metal-orgânica (MOF), especificamente a MIL-Fe (53). Os MOF são uma classe de materiais porosos que têm atraído grande interesse na área de liberação de fármacos devido à sua alta área de superfície e porosidade ajustável. Neste caso, a MIL-Fe (53) conseguiu um carregamento de fármaco de 27,6% (YADAV et al. 2023).

Estes resultados indicam que a incorporação da DAP em nanossistemas pode ser uma estratégia eficaz para melhorar a administração deste fármaco.

Tabela 2. Diferentes tipos de nanocarreadores e algumas de suas funções

Nome	Estrutura	Composição	Perspectivas e usos	Referências
Nanoestruturas poliméricas		Polímeros biodegradáveis e/ou biocompatíveis	Permitem maior controle da farmacocinética do fármaco carregado, gerando níveis mais constantes deles	Rawa et al. (2008); Mahidhara et al. (2011)
Nanoestruturas lipídicas sólidas		Lipídeos sólidos	Podem ser usadas como adjuvantes em vacinas e como agentes para transfecção não viral	Mehnert e Mader, (2001)
Nanoestruturas funcionalizadas		Metais inorgânicos, anticorpos, ligantes específicos	Pode-se incorporar propriedades fluorescentes para uso como biossensores; também usadas como marcadores em biologia molecular e no direcionamento de fármacos específicos	Schneider et al. (2000)
Lipossomas		Lipídeos anfifílicos	Alteram o perfil farmacocinético de fármacos encapsulados	Rawa et al. (2006)
Micelas poliméricas		Polímeros dibloco anfifílicos	Formadas em meio hidrofóbico, adequadas para carrear fármacos insolúveis em água devido à composição do núcleo	Miyata et al. (2011)
Dendrímeros		Monômeros do tipo ABn	Tamanho nanométrico, fácil modificação e preparo. Usadas como agentes de revestimento, protegendo e direcionando fármacos para vários sítios	Choi et al. (2005)

Nanotubos de carbono		Composto de fulerenos (C60) e/ou outros carbonos, formando estruturas ocas	Aumentam o volume interno e podem modificar facilmente superfícies internas e externas. Com uma camada são usados no direcionamento de genes e fármacos; com duas camadas, na transfecção	Foley et al. (2002); Martin et al. (2003)
Estruturas metal-orgânicas (MOF)		Materiais cristalinos híbridos, compostos por unidades orgânicas e inorgânicas, com espaços vazios em potencial	Muito utilizada no transporte de fármacos por conta das suas propriedades: melhorar a sua biodisponibilidade, capacidade de inserção de compostos iônicos, baixa toxicidade, biocompatibilidade, grandes tamanhos de poros, além da habilidade de modificar sua estrutura e funcionalidade durante a síntese	Felix (2019); Rocha (2021)

Fonte: Adaptado de Castanheira (2012).

3.5. Estruturas Metal-Orgânicas (MOF)

De acordo com a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), as MOF são uma “rede de coordenação com ligantes orgânicos contendo cavidades potencialmente vazias”, e a formação dessa estrutura vai depender da interação de íons e de ligantes, formando um bloco de construção.

Nos anos 90, com a revelação de Hoskins e Robson, verificou-se a presença das denominadas ‘cavidades’, nas malhas poliméricas. Por volta de 1995, através de pesquisas esclarecidas por Yaghi e Li, ocorreu o desenvolvimento de um material com propriedades porosas, cristalinas e bem estabelecidas, e a partir de então o termo “*Metal Organic Framework*” começou a ganhar destaque e ser inserido no ambiente científico (ROCHA, 2021).

A atenção para o campo das MOF aumentou exponencialmente com as primeiras pesquisas, indicando sua viabilidade promissora. Elas continuam a atrair atenção para aplicações que visam a incorporação e liberação de medicamentos, devido principalmente à sua baixa toxicidade, biocompatibilidade, grandes tamanhos de poros, além da habilidade de modificar sua estrutura e funcionalidade durante a síntese (FELIX, 2019).

As MOF, também chamadas de polímeros de coordenação porosos, são estruturas cristalinas que possuem em seu arranjo metais conectados por ligantes, formando uma rede metalorgânica altamente cristalizada. É um material adsorvente híbrido inorgânico-orgânico, constituído mediante automontagem de íons metálicos e ligantes orgânicos através de ligações coordenadas. Esses nanomateriais porosos são uma classe de materiais híbridos, com estruturas e propriedades únicas, que têm atraído

atenção em razão da sua fácil síntese, tamanho de poro controlável, alta área superficial específica, diversidade de grupos funcionais, alta porosidade, locais ativos abundantes, baixa densidade, boa sintonização química, alta estabilidade mecânica e térmica (KAUR et al. 2017; AMENAGHAWON et al. 2023).

Os materiais MOF são considerados os novos materiais mais promissores para extensas aplicações em diversos campos, como armazenamento, separação e purificação de gás, armazenamento de energia, encapsulamento de enzima/proteína, biomedicina, cosméticos, esponjas cristalinas e dispositivos magnéticos, administração de medicamentos, catálise, detecção e aplicações ambientais. Essas propriedades as tornam adequadas para uma variedade de aplicações. Na separação, as MOF podem ser usadas para separar misturas de gases ou líquidos (MALLAKPOUR, NIKKHOO e HUSSAIN, 2022; AMENAGHAWON et al. 2023).

As MOF também demonstraram ser bons transportadores de proteínas de sinalização funcionais. Na administração de medicamentos, elas podem ser usadas para liberar fármacos de forma controlada no corpo. Sua estrutura foi descrita como sendo uma combinação de “nós” metálicos e ligantes orgânicos, onde os nós atuam como pontos de conexão e os ligantes atuam como moléculas de ligação, originando uma estrutura bidimensional ou tridimensional (HOSKINS e ROBSON, 1989; KAUR et al. 2017).

Devido às suas características únicas, essas estruturas vêm se tornando de grande importância na área da indústria farmacêutica, pois têm sido bastante relatadas como eficientes na administração de medicamentos pelas suas particularidades de fácil modificação e entrega de fármacos. Contudo, essa área de pesquisa está concentrada na administração dos medicamentos, melhorando a sua biodisponibilidade devido à baixa solubilidade dos mesmos, servindo como transportadores adequados no sistema de liberação de fármacos. Além disso, possuem vantagens como sistemas carreadores de fármacos, tais como: melhorar a sua biodisponibilidade, uma alta estabilidade térmica e capacidade de inserção de compostos iônicos (FREM et al. 2018; MITTAL, GANDHI e ROY, 2022).

As MOF representam uma tecnologia inovadora, tal como as ciclodextrinas e os lipossomas, utilizados para transporte de fármacos ou DDS, e aprimoramentos das propriedades dos fármacos, com o objetivo de aumentar a biodisponibilidade das moléculas e reduzir a toxicidade. As MOF, no entanto, também podem ser classificadas em flexíveis e rígidas. As estruturas rígidas lembram os materiais porosos inorgânicos

devido à sua porosidade constante e poros resistentes, enquanto as flexíveis são dinâmicas e reagem a fatores externos como temperatura e pressão. Portanto, a flexibilidade estrutural, conhecida como “respiração”, permite a modulação dos poros de acordo com as moléculas que estão aderidas a eles, destacando-se no carregamento e liberação de diversos fármacos (NASCIMENTO, 2017).

Esses materiais normalmente são produzidos através de métodos hidrotérmicos ou solvotérmicos, onde cristais se desenvolvem gradualmente a partir de uma solução aquecida com metais precursores. Um ponto crucial é a ativação da MOF após a síntese, pois os solventes usados durante a mesma costumam permanecer nos poros dos materiais e, a ativação por calor é necessária para eliminar essas moléculas de solvente; contudo, a ativação em temperaturas altas pode provocar decomposição, ao passo que a ativação em temperaturas mais baixas diminui significativamente o risco de reduzir íons metálicos. Apesar disso, estão sendo explorados métodos substitutos para a síntese, com o objetivo principal de reduzir o tempo de síntese e gerar cristais menores e homogêneos, alguns desses procedimentos incluem micro-ondas, ultrassom, métodos eletroquímicos e mecanoquímicos. Para certas aplicações, particularmente testes biológicos, é preciso efetuar a ativação da MOF após a síntese, para eliminar solventes que possam permanecer nos poros do material após o processo de síntese, e este geralmente ocorre por meio de aquecimento, sendo que temperaturas muito altas podem resultar em decomposição, por isso é estabelecido na literatura que o intervalo de temperatura deve ser entre 100 e 160°C (ALVES, 2016; FELIX, 2019).

No decorrer da síntese das MOF é feita a inclusão de uma solução que contém o componente orgânico em outra que contém o metal, normalmente é uma reação hidrotérmica e acontece a temperaturas comparativamente baixas (inferiores a 300°C). Ao combinar as duas soluções, ocorre um processo de auto-organização, onde os metais constituem “nós” e a molécula orgânica as “hastes”, atuando como agente ligante, doando os elétrons na ligação. Os íons metálicos mais frequentemente utilizados nos processos de formação são dos elementos zinco, cobre, ferro, alumínio, manganês, crômio e vanádio. Em relação aos agentes ligantes orgânicos, são empregados em grande quantidade policarboxilatos, fosfonatos, sulfonatos, imidazolatos, aminas, piridil, fenolatos, bem como alguns ácidos, como benzeno ou tereftálico. No entanto, além desses componentes, é viável que nesta configuração também sejam integradas outras moléculas que coordenarão internamente. Durante este processo, é então possível modular as características químicas da estrutura a ser criada, selecionando com atenção

o seu agente ligante orgânico e/ou a parte metálica, permitindo teoricamente uma quantidade ilimitada de possibilidades estruturais (FELIX, 2019).

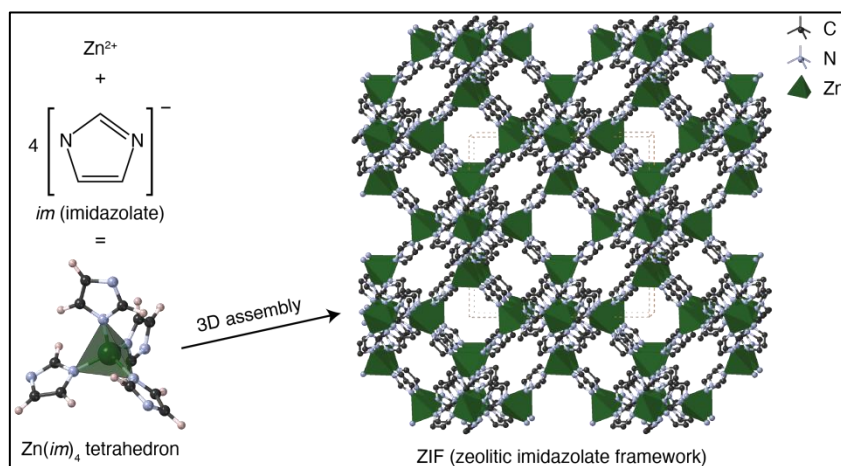
3.5.1 Métodos para carregamento do fármaco

O método de encapsulamento *in situ* é um processo unificado que ocorre em uma única etapa, tornando-o mais ágil e eficaz do que o método *ex situ*, que é um processo de duas etapas. No procedimento *in situ*, a síntese, ativação do material poroso e o encapsulamento final do aditivo são realizados simultaneamente em um único recipiente. Por exemplo, o encapsulamento *in situ* de cafeína em ZIF-8 foi concluído em uma única etapa, a 25 °C durante 2 horas, resultando em uma carga elevada de cafeína (aproximadamente 28% em peso) e uma liberação controlada ao longo de 27 dias. Em contrapartida, o método *ex situ* exige a pré-síntese de ZIF-8 e leva no mínimo 3 dias a 80 °C para alcançar um rendimento de encapsulamento comparável (cerca de 25% em peso). Além disso, períodos de encapsulamento mais extensos podem comprometer a cristalinidade do material. Portanto, a síntese *in situ* apresenta benefícios significativos em termos de eficácia, tempo e preservação da cristalinidade do material quando comparada à síntese *ex situ* (LIÉDANA et al., 2012).

3.6. Estruturas de Imidazolatos Zeolíticos (ZIF-8)

Dentro dessa classe de materiais porosos (MOF), existe uma subclasse denominada ZIF-8, que são novos materiais microporosos que, por sua vez, apresentam na sua estrutura metais de coordenação tetraédricos, conectados por ligantes imidazólicos (Figura 2).

Figura 2. Estrutura ZIF-8



Fonte: DOU et al. (2021).

A ZIF-8 é composta por ligantes metálicos de zinco e 2-metilimidazol dispostos em uma estrutura tridimensional. Essa estrutura exclusiva confere à ZIF-8 porosidade uniforme e estabilidade química e térmica excepcionais. As ZIF-8 apresentam diversas vantagens frente a outras MOF como serem resistentes a processamentos em altas temperaturas, apresentarem diversidade de estruturas e tamanhos de poros, assim como grandes áreas superficiais e uma estrutura flexível que permite apresentar um fenômeno respiração que promove uma liberação modulada de fármacos (KAUR et al. 2017).

É um material que apresenta várias perspectivas de aplicação nas áreas de catálise. Normalmente, as nanoestruturas ZIF-8 são adicionadas como cargas em revestimentos de polímeros orgânicos. Devido ao seu tamanho pequeno e ajustável, elas podem preencher os defeitos do revestimento e reforçar sua compactação. Além disso, o 2-metilimidazol usado para sintetizar a ZIF-8 é um inibidor de corrosão que contribui para a proteção do substrato metálico contra a corrosão (BAO, WEI e FU, 2022).

A ZIF-8 é o material MOF mais representativo e amplamente utilizado em razão da sua alta porosidade e área de superfície. É considerado termodinamicamente estável em água em função dos seus poros hidrofóbicos e fortes ligações de coordenação metal-ligante. Além disso, a ZIF-8 é altamente hidrofóbica, tornando-a insolúvel em água. A ZIF-8 também foi descrita como um eficaz removedor de matéria orgânica natural por adsorção no ambiente subterrâneo (YANG et al. 2022).

3.6.1. Formas de obtenção da ZIF-8

De acordo com a literatura, diversas metodologias e processos de produção de ZIF-8 foram criadas e aperfeiçoadas ao longo dos anos, cada método possui vantagens e desvantagens, como demonstrado na tabela 3.

Tabela 3. Formas de obtenção de ZIF-8

MÉTODO	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Solvotérmico/hidrotérmico - Os reagentes são dissolvidos em solventes; - A combinação das soluções dos reagentes possibilitará a formação de cristais, que posteriormente precipitarão; - A solução é aquecida e posteriormente filtrada.	- Gera produtos com alta cristalinidade; - Síntese de fácil execução.	- Utiliza grandes quantidades de solventes; - Fácil produção de subprodutos (fases indesejadas); - Difícil escalonamento; - Possui baixo rendimento; - Realizada em temperatura acima da ambiente e pressão maior que 1 atm.
Micro-ondas - Acontece por meio da interação da carga elétrica em movimento com as ondas eletromagnéticas; - Requer uma frequência adequada para criar uma colisão eficaz entre os reagentes, para alinhar as moléculas e íons, gerando corrente elétrica quando expostas ao campo eletromagnético, o que contribui para o aumento da energia cinética e da temperatura da reação.	- Crescimento da rapidez de cristalização; - Diminuição da dimensão dos cristais; - Elevada rapidez de reação; - Curto período de reação; - Pode suceder a elevada taxa de aquecimento; - Aquecimento uniforme dos reagentes.	Alto controle de temperatura e pressão.
Sono químico A síntese ocorre através do uso de ondas ultrassônicas com níveis de energia muito altos.	- Curto período de reação; - Realizada em temperatura ambiente; - Economia de energia.	- O uso de solventes orgânicos é inadequado; - É necessário considerar fatores como fluidez, atividade química, pressão de vapor, bem como frequência, intensidade acústica, temperatura e ambiente.
Eletroquímico	Numa produção em grande escala, em um processo	A dissolução anódica de íons metálicos no reator é usada em

• A transformação química ocorre por meio da movimentação de cargas elétricas, que produz corrente elétrica; • O ambiente da reação é composto por eletrodos, um cátodo e um ânodo, e uma solução eletrolítica que contém um sal condutor e moléculas ligantes dissolvidas.	contínuo, resulta em maior rendimento; • Demanda menor quantidade de solventes. Tempo de reação curto.	vez do uso de sais metálicos; • O eletrodo do cátodo deve ser protegido contra a deposição de íons metálicos em sua superfície; • A síntese é realizada sob atmosfera de nitrogênio para manter um ambiente inerte; • O rendimento é baixo.
Precipitação espontânea • É um método de síntese que ocorre sem a aplicação de calor ou pressão.	• Realizada à temperatura ambiente sob agitação; • Fácil execução.	• Geralmente possui tempo de nucleação lento, porém dependerá de outros parâmetros atrelados ao processo, como tamanho da partícula e das agregações.
Mecânico-químico • Fabricação da ZIF-8 pela combinação e moagem do sal metálico e do agente orgânico através da mistura em moinho de esferas; • Caminho de trituração auxiliada por líquidos ou não.	• Ausência de solvente. Contudo, há situações de rota de trituração auxiliada por líquidos, onde a aplicação de pequeno volume de solvente é utilizada para acelerar a reação da formação; Intervalo breve de reação (10 a 60 min); • Geração de partículas de dimensão reduzida; • Criação à temperatura ambiente; • Elevada eficácia de produção (kg por dia).	• A posição dos metais pode ser modificada com óxido metálico. Isso resulta na geração de água como subproduto; • Redução do volume de poros; • Cristalinidade reduzida.
Conversão em gel seco • É auxiliada por vapor com emprego de cadinhos de teflon e autoclaves; • A fase sólida que contém sais metálicos e excedente de ligantes são dispostos em cadinhos de teflon	• Uso opcional de solvente orgânico.	• Uso de temperaturas elevadas; • Tempos de síntese longos.

e envolvidos por vapor de água ou de solvente orgânico à 120 °C por 24 h; • Utilização de pressão autógena em reatores de aço inoxidável.		
Sistemas micro fluídicos • Os precursores de metal e agente são dissolvidos em ambiente polar e encapsulados na forma de gotículas que são conduzidas por um transportador de óleo (apolar); • Durante o deslocamento acontece a reação.	• Produção controlada de partículas com tamanho variado.	• Encapsulação; • Uso de sistema de síntese e transporte das partículas; • Separação das partículas sintetizadas.

Fonte: Adaptado de Rodrigues (2021).

3.6.2. Estruturas de imidazolatos zeolíticos (ZIF-8) como sistema carreador de fármaco

A estrutura de imidazolatos zeolíticos altamente porosa (ZIF-8) é um material promissor para a construção de sistemas de administração de fármacos. Ela é estável em soluções aquosas neutras e alcalinas, mas se decompõe rapidamente em soluções ácidas (LIU et al. 2020).

Pesquisas prévias indicaram que a ZIF-8 tem estabilidade em meio aquoso e quando imersa em solução ácida, se desintegra rapidamente. Essas descobertas motivaram a sua exploração como carreadora de medicamentos responsiva ao pH. Dessa forma, sugere-se que essa ZIF tenha uma característica de dissolução sensível ao pH que pode ser empregada como um transportador de medicamentos, liberando seu conteúdo em condições moderadamente ácidas de forma regulada (ALVES, 2016).

A ZIF-8 apresenta excelente biocompatibilidade e performance na distribuição de fármacos. Diversos fármacos já foram carreados, com sucesso, em nanoestruturas de ZIF-8. Com isso, foi realizada uma investigação na literatura sobre os tipos de fármacos já incorporados em ZIF-8 nos últimos 12 anos. Na tabela 4 estão agrupados alguns dos estudos encontrados.

Tabela 4. Fármacos incorporados em ZIF-8

Ano	Autor	Fármaco incorporado em ZIF-8	Método de carregamento do fármaco	Composto formado	Ação
2012	Vasconcelos et al. (2012)	Doxorrubicina	ex situ	DOXO-ZIF-8	Antitumoral
	Sun et al. (2012)	5-Fluorouracil	ex situ	5-FU- ZIF-8	Anticâncer
	Liédana et al. (2012)	Cafeína	in situ / ex situ	CAF@ZIF-8	Droga anfifílica
2016	Alves (2016)	Benznidazol	ex situ	BNZ:ZIF-8	Antiparasitário
2017	Nascimento (2017)	Carbamazepina	ex situ	CBZ-ZIF-8	Antiepiléptico
	Kaur et al. (2017)	6-Mercaptopurina	in situ	6-MP@ZIF-8	Anticâncer
2018	Soltani, Nabipour e Nasab (2018)	Gentamicina	ex situ	GEN@NZIF-8	Antibactericida
2019	Felix (2019)	Curcumina	in situ	ZIF-8/Cu ²⁺	Antitumoral/antioxidante
2020	Liu et al. (2020)	Vancomicina	in situ	ZIF-8@Van –(revestido com ácido hialurônico, formando o ZHV)	Antibactericida
	Ho et al. (2020)	Ibuprofeno	in situ	IBU@ZIF-8	Anti-inflamatório
		5-Fluorouracil	in situ	5-FU- ZIF-8	Anticâncer
2021	Alencar Filho et al. (2021)	Vitexina	in situ	VIT@ZIF-8	Anticâncer/antioxidante/anti-inflamatória/antihipertensiva/

					antiespasmódica/ antiviral e antidepressiva
2022	Sethuraman et al. (2022)	Metformina	ex situ	MET @ZIF-8	agente anti- hiperglicêmico/ potência antitumoral
	Yin et al. (2022)	Metotrexato	in situ	PDA/MTX@ZIF-8	Anti-câncer
2023	Cai, Zhang e Chen, (2023)	Norfloxacina	ex situ	NOR-Fe ₃ O ₄ @ZIF-8	Antibactericida

Fonte: A autoria própria, 2024.

3.6.3. Técnicas de caracterização

3.6.3.1. Determinação da capacidade de carregamento

A espectroscopia UV-Visível é uma das metodologias mais empregadas, especialmente para análises quantitativas em laboratórios. Suas principais vantagens incluem facilidade de uso, alta sensibilidade, precisão confiável, seletividade moderada e aplicabilidade ampla. Essa técnica baseia-se na lei de Lambert-Beer, que fornece o fundamento matemático para quantificar a absorção de radiação nas regiões ultravioleta e visível pelas amostras. A lei de Lambert-Beer determina que a absorbância é diretamente proporcional à absorvidade molar, ao percurso que a luz faz na amostra e à concentração da espécie que absorve, ou seja, depende do tipo de substância, do trajeto ótico e da concentração. A principal utilização do UV-Visível é na quantificação de fármacos, e pode ser realizada de acordo com as seguintes configurações metodológicas: amostra x padrão, amostra x equação linear, amostra x extinção específica e titulação fotométrica (ALVES, 2016; NASCIMENTO, 2017).

3.6.3.2. Tamanho da partícula e Índice de polidispersão (PDI)

A definição do tamanho médio das nanoestruturas é crucial para a caracterização físico-química das formulações. Através da mensuração do tamanho e índice de polidispersão das nanoestruturas, é possível monitorar a estabilidade das formulações e a propensão das partículas na suspensão coloidal de se agruparem e sedimentarem. O índice de polidispersão, determinado pelo aparelho, indica a uniformidade no tamanho das nanoestruturas existentes na amostra. O tamanho das nanoestruturas normalmente oscila entre 100 e 500 nm e é influenciado por diversos aspectos, como método de fabricação, tipo e concentração do material empregado, propriedades físico-químicas do medicamento encapsulado, concentração de surfactantes, relação entre fase orgânica e aquosa, viscosidade das fases aplicadas e velocidade de difusão da fase orgânica na aquosa

(CASTANHEIRA, 2012). A técnica de dispersão dinâmica da luz (*Dynamic Light Scattering* - DLS), é a técnica mais usada para determinação do tamanho da partícula e consiste na emissão de um feixe de *laser* que ilumina a amostra com partículas em suspensão e a luz dispersa pelas partículas são coletadas por um detector (TOLEDO, 2015).

3.6.3.3. Potencial Zeta

O potencial zeta é uma avaliação da intensidade da repulsão ou atração eletrostática ou das cargas entre partículas, sendo um dos indicadores essenciais que, comprovadamente, influenciam a estabilidade. Sua mensuração proporciona um entendimento aprofundado sobre as razões da dispersão, agregação ou floculação, podendo ser utilizada para aprimorar a formulação de dispersões, emulsões e suspensões (TOLEDO, 2015). Ele representa o potencial elétrico presente na superfície das partículas e pode ser afetado pela carga dos diversos elementos dessas estruturas, situado na interface com o meio de dispersão, e pela aderência de espécies iônicas do ambiente de dispersão (CASTANHEIRA, 2012).

É a propriedade física das nanoestruturas que indica carga superficial, a qual afeta a distribuição iônica no meio aquoso. Ele é medido através do espalhamento eletroforético de luz (*Electrophoretic Light Scattering* - ELS), que é um método empregado para avaliar a mobilidade eletroforética de partículas dispersas ou moléculas em solução. Essa mobilidade é comumente transformada em potencial Zeta para permitir a comparação de materiais sob diferentes condições experimentais (MALVERN [2024]). Sendo considerado que valores acima de 30 mV, em módulo, indicam suspensão estável, sem formação de aglomerados, além de carga superficial negativa (CHAVES et al. 2018).

3.6.3.4. Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

A microscopia eletrônica de transmissão proporciona a observação direta das partículas dispersas no interior da amostra e junto com a DLS permite análises mais completas das partículas, não só a determinação do tamanho como também da morfologia das partículas (ASSUNÇÃO et al. 2016).

3.6.3.5. Difração de Raios-X (DRX)

A técnica de difração de raios-x é empregada para determinar a cristalinidade de um sólido, identificando as difrações de um feixe de fótons que incide sobre uma amostra.

O feixe de raio-X que sofre difração é registrado pelo equipamento, resultando em um padrão de difração específico da amostra examinada. Como o ângulo de desvio (2θ) da radiação é exclusivo para cada estrutura cristalina, e está associado à composição química e ao arranjo cristalino das moléculas, o método possibilita a caracterização e identificação da amostra em estudo (SOUZA, 2023; NASCIMENTO, 2017).

3.6.3.6. Espectroscopia de energia dispersiva de raios-X (EDX)

A espectroscopia de energia dispersiva de raios-X (EDX) trata-se de uma abordagem analítica que viabiliza a identificação química ou análise de elementos em materiais. Ao submeter uma amostra a uma fonte de energia, por exemplo, a um feixe de elétrons proveniente de um microscópio eletrônico, parte da energia absorvida é liberada quando um elétron é expulso da camada interna da amostra. Em resposta, um elétron de uma camada externa, com maior energia, ocupa o lugar vago, resultando na emissão de raios-X. Esses raios-X exibem um espectro característico, determinado pelo átomo de origem, possibilitando a análise da composição da amostra estimulada pela energia. A identificação dos picos no espectro é indicativa do elemento e a intensidade do sinal reflete a concentração desse elemento (FERRER-ERES et al. 2010).

3.6.3.7. Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

A espectroscopia é uma técnica que investiga a interação entre a radiação eletromagnética e a matéria. Ela se baseia no uso de radiação eletromagnética com comprimento de onda na região do infravermelho em uma amostra, avaliando a absorção da radiação pelas moléculas sob estudo. Na área farmacêutica, a espectroscopia de infravermelho é usada para identificar fármacos, grupos funcionais característicos do material e estudos de compatibilidade. A identificação é feita com base nas bandas de absorção que certos grupos funcionais geram na mesma frequência. Assim, cada pico em um espectro de infravermelho corresponde a um grupo funcional específico, permitindo verificar a pureza e a composição química do sólido em análise. Também podem ocorrer eventos como desaparecimento, surgimento ou deslocamento de bandas, que sugerem interações entre o medicamento e outras substâncias (SOUZA, 2023; NASCIMENTO, 2017).

3.6.3.8. Análise Térmica

A Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC), uma técnica termoanalítica, permite a mensuração precisa das temperaturas e do fluxo de calor associados às transições de fase em materiais, em função da temperatura e do tempo. As informações obtidas por essa técnica são qualitativas e quantitativas, provendo conhecimento sobre diversas mudanças físicas e químicas que envolvem processos de absorção de calor (endotérmicos), liberação de calor (exotérmicos) ou mudanças de capacidade calorífica. O método envolve o aquecimento ou resfriamento simultâneo de uma amostra e um padrão de referência, seguindo um regime de temperatura idêntico e com taxa controlada. Tendo como objetivo o registro da quantidade de calor requerida para manter a temperatura da amostra durante esse processo. A partir disso, é possível medir a potência calorífica absorvida ou liberada pela amostra durante transformações de estado físico (fusão, vaporização, solidificação), alterações morfológicas (mudanças na forma ou tamanho) ou reações químicas. O registro dessas transformações, que estão relacionadas à troca de calor e revelam fenômenos endotérmicos (absorção de calor) e exotérmicos (liberação de calor), é chamado de termograma (NASCIMENTO, 2017).

A técnica é amplamente utilizada na área farmacêutica, em virtude de sua capacidade de prover informações detalhadas acerca das propriedades físicas e energéticas de uma substância, tanto para investigação da estabilidade térmica de materiais, como também para determinação de transições térmicas. Ela se configura como um instrumento analítico de grande relevância na caracterização de interações no estado sólido entre fármacos e materiais transportadores. Durante um evento térmico, a substância experimenta uma variação no fluxo de calor. Esta variação, que é a diferença entre o calor na amostra e na substância de referência, é registrada em relação ao tempo ou à temperatura do evento, tudo isso ocorrendo sob uma atmosfera específica. Isso resulta na identificação das temperaturas e energias associadas a diversos eventos térmicos, como fusão, temperatura de transição vítrea, cristalização e outros (ALVES, 2016).

A termogravimetria (TG) é uma técnica de análise térmica utilizada para caracterizar materiais, fornecendo informações sobre sua composição, propriedades e comportamento térmico. É uma ferramenta valiosa para pesquisa, desenvolvimento e controle de qualidade em diversas áreas, como química, ciência de materiais, engenharia e biotecnologia. É um método de estudo térmico onde a mudança na massa da amostra, seja diminuição ou aumento, é estabelecida em função da temperatura e/ou do tempo, enquanto

a amostra é exposta a um regime de temperatura controlado. Este procedimento permite entender profundamente as transformações que o calor pode causar na massa dos compostos. Possibilita determinar o intervalo de temperatura no qual elas obtêm uma composição química específica ou as temperaturas nas quais iniciam a decomposição, além de monitorar o progresso de reações de desidratação, oxidação e decomposição. Através da TG, é possível examinar fenômenos químicos e físicos. Suas curvas fornecem dados sobre a estabilidade e composição da amostra e seus produtos de reação intermediários. Os patamares correspondem a alterações de massas, que podem ser empregadas para propósitos quantitativos (ALVES, 2016).

4 METODOLOGIA

4.1. Materiais utilizados

Na tabela 5 estão elencados os reagentes, solventes e equipamentos utilizados na síntese da ZIF-8 com a DAP.

Tabela 5. Materias utilizados na síntese de ZIF-8 com DAP

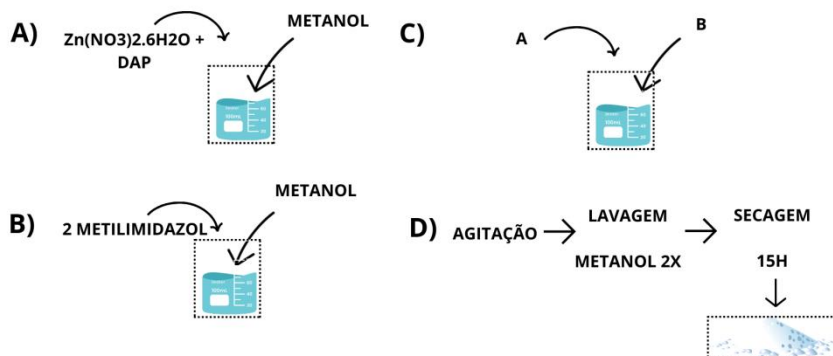
Reagentes	Solventes	Equipamentos
Nitrato de zinco (NEON)	Metanol (Dinâmica)	Placa agitadora (Quimis® Q261M23, Brasil)
2-Metilimidazol (Sigma Aldrich)	DMSO* (Dinâmica)	Centrífuga (HITACHI)
DAP (FURP®)	Água destilada	

*DMSO: Dimetilsulfóxido. Fonte: Autoria própria, 2024.

4.2. Avaliação dos parâmetros de síntese de ZIF-8 com DAP (DAP@ZIF-8) *in situ*

A influência dos parâmetros de síntese de ZIF-8 com DAP (DAP@ZIF-8) *in situ* foi investigada seguindo algumas metodologias reportadas na literatura. Três diferentes metodologias foram testadas para avaliar a incorporação da DAP em ZIF-8 *in situ*. A primeira metodologia escolhida foi de Cravillon et al. (2011) e segunda foi a de Mittal et al. (2022). Na Figura 3 encontra-se o fluxograma do processo de síntese para ambas as metodologias.

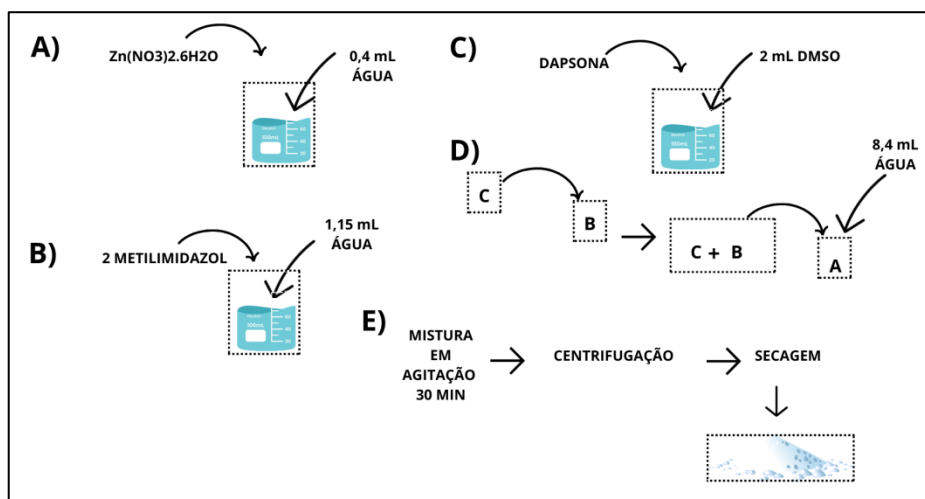
Figura 3: Fluxograma da síntese *in situ* de DAP@ZIF-8 para as metodologias 1 e 2



Fonte: Autoria própria, 2024.

A terceira metodologia escolhida foi a proposta por Yin et al. (2022). Na Figura 4 encontra-se o fluxograma do processo de síntese para a esta metodologia.

Figura 4: Fluxograma da síntese *in situ* de DAP@ZIF-8 para a metodologia 3



Fonte: Autoria própria, 2024.

As três metodologias escolhidas e alguns parâmetros como concentração de reagentes, tipo e volume de solvente orgânico, tempo de síntese e quantidade de fármaco foram analisados para obtenção *in situ* de DAP@ZIF-8, na tabela 6 estão descritos os parâmetros de síntese utilizados para a obtenção desse sistema.

Tabela 6. Condições experimentais utilizadas para a síntese de DAP@ZIF-8

Síntese ZIF-8 com DAP	Lavagem (centrifugação a 15000 rpm)	Solvente (mL)	2-metilimidazol (mg)	Nitrato de zinco (mg)	Fármaco DAP (mg)	Tempo de formação
Síntese 1 Cravillon et. al. (2011)	2x com metanol	100 mL de metanol	812	750	10	24 horas
Síntese 2 Cravillon et. al. (2011)	2x com metanol	100 mL de metanol	812	750	25	48 horas
Síntese 3 Mittal et al. (2022)	2x com metanol	15,30 mL de metanol	330	150	124	2 horas
Síntese 4 Mittal et al. (2022)	2x com metanol	15,30 mL de metanol	330	150	25	24 horas
Síntese 5 Mittal et al. (2022)	2x com metanol	15,30 mL de metanol	330	150	25	48 horas
Síntese 6 Yin et al. (2022), com adaptações	3x com água	9,55 mL de água deionizada + 2 mL de DMSO	283,5	118,5	10	30 minutos
Síntese 7 Yin et al. (2022), com adaptações	3x com água	9,55 mL de água deionizada + 2 mL de DMSO	283,5	118,5	20	30 minutos

Fonte: Autoria própria, 2024.

4.2.1 Espectroscopia de energia dispersiva de raios X

A espectroscopia de raios X por Análise de Dispersão de Energia (EDX) foi realizada em espectrômetro fluorescente de raios X de energia dispersiva (Shimadzu edx-7000), em temperatura ambiente com colimador de 5 mm (milímetro) e corpo de amostra em polipropileno.

4.3. Otimização da Capacidade de carga de DAP@ZIF-8

Com o intuito de otimizar o carregamento de fármaco, foram estudados parâmetros para aperfeiçoar a síntese 6, analisando a quantidade de fármaco, quantidade de solvente e reagentes, como descrito na tabela 7.

Tabela 7: Otimização da Capacidade de carga de DAP@ZIF-8

Síntese ZIF-8 com DAP	Lavagem (centrifugação a 15000 rpm)	Solvente (mL)	2-metilimidazol (mg)	Nitrato de zinco (mg)	Fármaco DAPSONA (mg)	Tempo de formação
Síntese 6 Yin et al. (2022), com adaptações	3x com água	9,55 mL de água deionizada + 2 mL de DMSO	283,5	118,5	10	30 minutos
Síntese 7 Yin et al. (2022), com adaptações	3x com água	9,55 mL de água deionizada + 2 mL de DMSO	283,5	118,5	20	30 minutos
Síntese 8 Yin et al. (2022), com adaptações	3x com água	19,1 mL de água deionizada + 4 mL de DMSO	567	237	10	30 minutos
Síntese 9 Yin et al. (2022), com adaptações	3x com água	19,1 mL de água deionizada + 4 mL de DMSO	567	237	20	30 minutos

Fonte: Autoria própria, 2024.

4.4. Caracterização

4.4.1. Tamanho da partícula e Índice de polidispersão (PDI)

O tamanho médio das partículas e o PDI foram analisados por espalhamento dinâmico de luz (DLS) usando um analisador de Potencial Zeta, Zetasizer Nano ZS90 Versão 7.01 (Malvern Instruments Ltda - © Copyright 2008), sendo realizado com ângulo de incidência de luz de 90° a 25°C. As dispersões coloidais frescas foram diluídas com água até atingir uma concentração adequada (KCPS 300–500 [*Kilo Characters Per Second*]) e o valor obtido é a representação de múltiplas execuções (n = 3).

4.4.2. Potencial Zeta

O potencial zeta das amostras foi analisado por espalhamento eletroforético de luz (ELS) em equipamento Zetasizer Nano ZS90 Versão 7.01 (Malvern Instruments Ltda - © Copyright 2008), sendo realizadas 12 corridas em triplicata a 25° C, taxa de contagem de 81,9 KCPS.

4.4.3. Difração de Raio-X

A difração de Raio-X (DRX) foi realizada para confirmação da estrutura cristalina da ZIF-8, bem como para avaliação do estado cristalino da DAP encapsulada na DAP@ZIF-8. As análises foram conduzidas usando um difratômetro de raios-X (Shimadzu, raios-X - 7000), usando radiação Cu- α ($\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$), sob corrente contínua

de 30 mA (miliamperes), tensão de 40 kV (kiloVolts), variação angular de 3–60° (2 θ), com velocidade de varredura contínua de 2 °C/min.

4.4.4. Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

A morfologia das nanoestruturas foi avaliada por Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM), onde após a hidratação das nanoestruturas com água duplamente deionizada, a suspensão aquosa foi gotejada sobre o *grid* e deixada secar em dessecador por 24h. Depois foram lidas utilizando um microscópio eletrônico de transmissão FEI Tecnai G2 Spirit TWIN (Hillsboro, EUA) a uma tensão de aceleração de 120 kV.

4.4.5. Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

No intuito de investigar a interação química entre a DAP e a ZIF-8 na amostra de DAP@ZIF-8, foi realizado o espectroscópico por FT-IR. O objetivo deste experimento é analisar as características moleculares e estruturais de uma substância, sendo possível identificar as ligações químicas presentes na amostra, determinar a presença de grupos funcionais específicos e obter informações sobre a composição química da substância em estudo.

A técnica de Espectroscopia no Infravermelho por Transformada de Fourier (Shimadzu, IRXross) foi realizada em módulos de reflexão total atenuada (ATR), 45 scans, com uma resolução 4 cm⁻¹, na faixa de 4000-400 cm⁻¹.

4.4.6. Análise térmica

As curvas de DSC foram obtidas utilizando Calorímetro Shimadzu® DSC-60 interligado ao *software* Shimadzu® TA-60WS com atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50 mL.min⁻¹ e razão de aquecimento de 5 °C.min⁻¹, na faixa de temperatura de 30-400°C. As amostras foram colocadas em porta-amostra de alumina hermeticamente fechada com massa 1.600 (mg – miligrama) para ZIF-8 e 1.700 (mg) para DAP@ZIF-8.

As curvas de TG (Análise Termogravimétrica) foram obtidas utilizando Calorímetro Shimadzu® DSC-60 interligado ao *software* Shimadzu® TA-60WS com atmosfera de nitrogênio com fluxo de 50 mL.min⁻¹ e razão de aquecimento de 10 °C.min⁻¹, na faixa de temperatura de 30-700°C. As amostras foram colocadas em porta-amostra de

alumina hermeticamente fechada com massa 2.242 (mg) para ZIF-8 e 1.610 (mg) para DAP@ZIF-8. As determinações de DSC e TG foram realizadas em triplicata.

4.4.7. Determinação da capacidade de carregamento do fármaco

A capacidade de carregamento de DAP foi realizada através de um método analítico por espectrofotômetro de ultravioleta, dissolvendo 5 mg de DAP@ZIF-8 em uma solução de ácido clorídrico (HCl) 1M. As amostras foram submetidas a banho de sonicação por 10 minutos. Posteriormente, foram lidas em comprimento de onda com máxima de absorbância da DAP em HCl (292 nm) que permita detectar e quantificar a DAP.

Para construção da curva de calibração, uma solução estoque em etanol (100µg/mL) foi preparada, e as soluções foram obtidas na faixa de 5-50µg/mL com diluição em HCl 1M e passaram por uma análise de varredura no espectrofotômetro de UV (240nm a 400nm), onde foi gerado uma equação da reta e a partir da equação obtida as concentrações na amostras foram determinadas. Assim sendo avaliado o comprimento de onda de Absorbância Máxima (ABSm) e o perfil de absorção.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Avaliação dos parâmetros de síntese de ZIF-8 com DAP (DAP@ZIF-8) *in situ*

Nas sínteses realizadas através de diferentes metodologias e autores, foi observada a formação das nanoestruturas da ZIF-8, caracterizada pelo surgimento esbranquiçado e leitoso durante o agitação em temperatura ambiente.

Nas sínteses propostas por Clavillon et al. (2011) e Mittal et al. (2022) foi utilizado metanol como solvente e para as lavagens, vários parâmetros foram avaliados para a eficiência da síntese no modo *in situ*, mas em nenhum dos casos foi detectado a incorporação do fármaco através dessas metodologias. Entretanto, ao aplicar a metodologia proposta por Yin et al. (2022) (síntese 6), desenvolvida com uma mistura de solventes (DMSO - água), com maior polaridade que o metanol, foi possível comprovar a presença da dapsona incorporada na ZIF-8 mediante caracterizações de carregamento do fármaco e EDX. Na tabela 8, encontram-se algumas observações de acordo com os resultados das sínteses realizadas.

Tabela 8: Resultados experimentais obtidos para as sínteses de DAP@ZIF-8

Síntese ZIF-8 com DAP	Fármaco DAPSONA (mg)	Tempo de formação	Observações
Síntese 1 Cravillon et al. 2011	10	24h	- Houve formação de pellet; - Foi feito o doseamento e a dapsona não incorporou na ZIF-8; - Uso de grande quantidade de reagentes.
Síntese 2 Cravillon et al. 2011	25	48h	- Houve formação de pellet; - Foi feito o doseamento e a dapsona não incorporou na ZIF-8; - Uso de grande quantidade de reagentes. - Longo tempo de formação.
Síntese 3 Mittal et al. 2022	124	2h	- Houve formação de pellet; - Pouco rendimento; - Foi feito o doseamento e a dapsona não incorporou na ZIF-8;
Síntese 4 Mittal et al. 2022	25	24h	- Houve formação de pellet; - Foi feito o doseamento e a dapsona não incorporou na ZIF-8;
Síntese 5 Mittal et al. 2022	25	48h	- Houve formação de pellet; - Foi feito o doseamento e a dapsona não incorporou na ZIF-8; - Longo tempo de formação.
Síntese 6 Yin et al. (2022) com adaptações	10	30 min	- Houve formação de pellet - Foi feita a quantificação e a Dapsona foi incorporada nas mofs; - Foi feito o drx e confirmada a formação da ZIF-8.

Fonte: Autoria própria, 2024.

A aplicação de um co-solvente envolve a introdução de um solvente que pode se misturar com a água. O mecanismo dos co-solventes atua diminuindo a tensão interfacial entre a solução majoritariamente à base de água e o soluto que repele a água. Grande parte dos co-solventes contém grupos que doam e/ou aceitam hidrogênio, além de pequenas áreas de hidrocarbonetos. Os grupos de ligação que são atraídos pela água garantem a capacidade de se misturar com a água, enquanto as áreas de hidrocarbonetos que repelem a água interferem nas estruturas de ligação de hidrogênio da água, diminuindo a atração molecular da água ao interromper a autoionização da água (BARROS, 2021). Sendo assim, pode-se inferir que o uso do DMSO como co-solvente na síntese 6, proporcionou a miscibilidade da DAP na água, e com isso permitiu a eficiência da síntese com a mistura de solvente DMSO- água.

O sistema DMSO-água faz parte de uma categoria de soluções onde as ligações entre o solvente e a água são mais fortes do que as pontes de hidrogênio entre as moléculas de água. O DMSO apresenta alta afinidade por hidrogênios em ligações polares e participa da formação de pontes de hidrogênio com a água, que tem um forte caráter doador. Em uma solução aquosa de DMSO, a característica anfifílica do DMSO e da água, que atuam como doadores e receptores de ligações de hidrogênio, provoca alterações complexas na dinâmica das ligações de hidrogênio. Estudos de difração de nêutrons mostraram que a presença de DMSO diminui consideravelmente a formação de ligações de hidrogênio pela água e que os átomos de hidrogênio envolvidos na ligação se ligam ao par de elétrons não compartilhados do DMSO (WANG, 2024). As fortes interações entre o DMSO e a água diminuem as interações hidrofóbicas que conduzem o processo de agregação (SOUZA, 1994).

A DAP solúvel pode desempenhar o papel de uma base de Lewis, estabelecendo interações com átomos de hidrogênio ácidos na água, em razão dos pares de elétrons não ligantes existentes nos átomos de oxigênio e nitrogênio. Tal interação é mais forte com a água do que com moléculas com solventes menos polares como metanol, uma vez que a água é mais ácida em termos de doação de hidrogênio, em concordância com o demonstrado pelos descritores de acidez da ligação de hidrogênio empregados no estudo (MARINHO, 2023).

A aplicação da técnica de Dispersão de Energia de Raios-X (EDX), no estudo, proporcionou informações sobre a composição química da amostra em questão. Ao realizar a análise, foi observado de forma inequívoca a presença do elemento zinco (Zn) e sua correlação com a presença de enxofre em sua forma trissulfeto (S6). Nas regiões designadas S1 e S2, não foi possível observar nenhum sinal indicativo de enxofre, conforme tabela 9. Sendo assim, essa análise e a avaliação da carga do fármaco reforçam a confiabilidade e a relevância da metodologia empregada.

Tabela 9. Média de carregamento do fármaco e (EDX) para as sínteses 1, 2 e 6

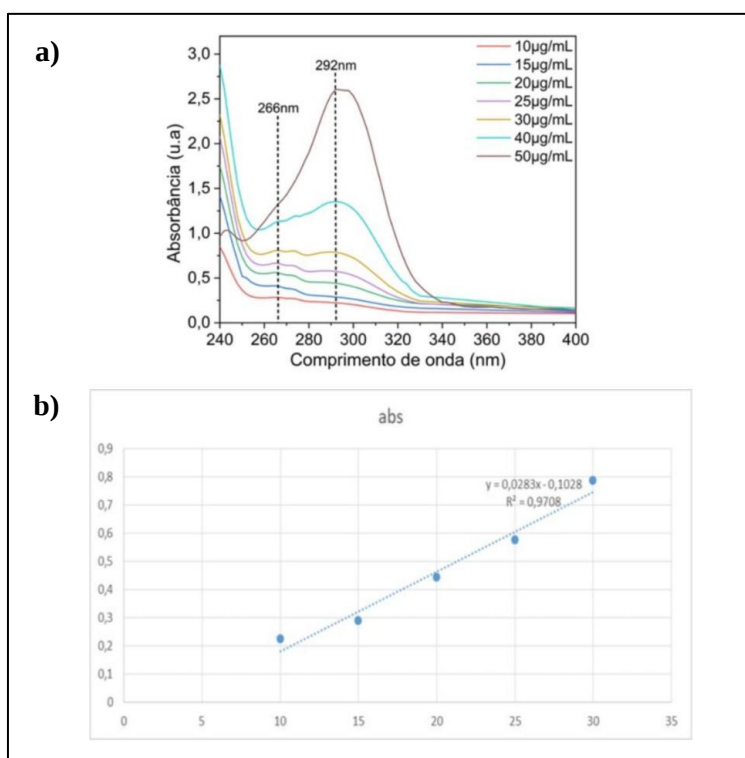
SINTESES	CARREGAMENTO DO FÁRMACO	(EDX)	
		Zn(%)	s (%)
S1	0.32±0.02	99.48	
S2	0.30±0.01	98.66	
S6	2,77±0.09	91.67	7.52

Fonte: Autoria própria, 2024.

5.2 Otimização da Capacidade de carga de DAP@ZIF-8

Através dos dados da quantificação realizada em espectrofotômetro UV/Vis, a curva de calibração da DAP foi alcançada (Figura 5) e foi possível obter o valor de concentração do fármaco (mg/mL), sendo assim calculada a capacidade de carregamento da DAP no sistema DAP@ZIF-8 (Tabela 9), obtendo um carregamento de 2,77% na síntese 6.

Figura 5. a) Espectro de absorção da DAP em HCl 1 M; b) Curva de calibração de DAP em HCl 1 M



Fonte: Autoria própria, 2024.

Tabela 10. Resultados da otimização da capacidade de carga

DADOS	Diluição	ABS (UV) em 292nm	Conc. (mcg/mL) $y = 0,0283x - 0,1027$	Correção da Diluição Diluição (*10)	Conc. (mg/mL) / 1000	mg em *5mL	Capacidade de carga (%) (*100)/5
S6	Não	0,682	27,72		0,087	0,138	2,77%
S7	Sim	0,143	8,682	86,82	0,086	0,434	8,68%
S8	Não	0,348	15,92		0,015	0,079	1,59%
S9	Não	0,481	20,62		0,020	0,103	2,62%

Fonte: Autoria própria, 2024.

A melhor média de carregamento do fármaco obtida após a otimização foi de

8,68% (Tabela 10), na síntese 7. Apesar da eficiência da síntese, o carregamento foi abaixo do esperado quando comparado a outros carregadores já utilizados para transportar a dapsona, como o Eudragit EL-100, que alcançou um carregamento de fármaco de 23,5% (em relação ao peso do polímero), citado em Chaves et al. (2017), e a MIL-Fe(53) que conseguiu um carregamento de fármaco de 27,6% como demonstrado por Yadav et al. (2023). Como a síntese 7 foi a que obteve maior carregamento de fármaco, as demais caracterizações para DAP@ZIF-8, foram feitas a partir dela. Com exceção do DRX.

5.3 Caracterização

5.3.1. Tamanho da partícula, Índice de polidispersão

As avaliações de tamanho foram executadas em triplicata em porções da mesma amostra (síntese 7). Os resultados alcançados foram apresentados em média $\pm$ desvio padrão, onde o tamanho médio da partícula de ZIF-8 e DAP@ZIF-8 (Figura 6a e 6b) foi detectado como $193,4 \pm 1,2\text{nm}$ e $168,7 \pm 1,0\text{ nm}$ na análise DLS, respectivamente. Era esperado um aumento no tamanho de partícula após a incorporação da DAP na ZIF-8 como demonstrado em referências da literatura.

Em Kaur et al. (2017), houve um aumento no tamanho de partícula ao incorporar o fármaco metotrexato na ZIF-8 e, em Sethuraman et al. (2022) também houve aumento no tamanho da partícula ao incorporar a metformina em ZIF-8. No entanto, a incorporação do fármaco DAP em nanoestruturas de ZIF-8 resultou em uma diminuição nos tamanhos médios de partículas em relação às amostras de ZIF-8 sem o fármaco.

As alterações no tamanho médio das nanoestruturas após a incorporação da DAP são provavelmente atribuídas à influência do fármaco nas características estruturais da ZIF-8, pois, de acordo com Castanheira (2012), o tamanho das nanoestruturas é influenciado por diversos aspectos, sendo as propriedades físico-químicas do medicamento encapsulado um deles (CASTANHEIRA, 2012).

O uso do DMSO como co-solvente pode ter levado à formação de hidratos entre o DMSO e a água, como abordado em (SOUZA, 1994), é possível inferir que as moléculas de dapsona acabam interferindo na formação desses hidratos, o que resulta na formação de estruturas cristalinas mais organizadas do que na ZIF-8 vazia, influenciando assim no tamanho médio da partícula de DAP@ZIF-8. Os dados obtidos no DRX corroboram com esta teoria. Apesar da diminuição no tamanho de partícula, a estrutura DAP@ZIF-8 ficou dentro da faixa normalmente estabelecida, entre 100 e 500 nm (CASTANHEIRA, 2012).

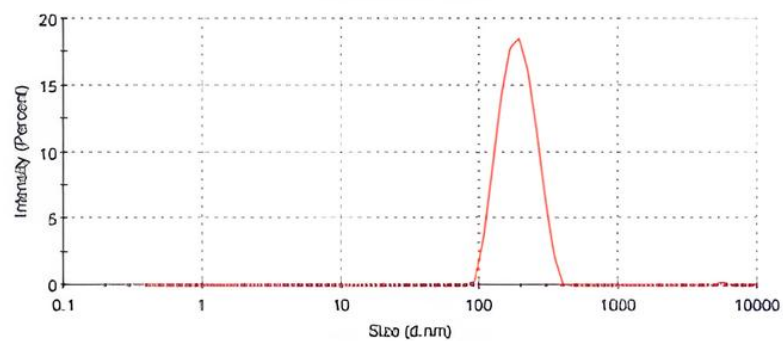
O PDI exibido de ZIF-8 e DAP@ZIF-8 foi de 0,213 e 0,185, respectivamente, que permitiu deduzir o desenvolvimento de um sistema monodisperso, sem formação de aglomerados. Foi relatado que valores de PDI abaixo de 0,2nm sugerem uma distribuição uniforme de tamanho e com baixa propensão à agregação, conforme sugerem os valores reduzidos obtidos (FERREIRA et al. 2015).

5.3.2. Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

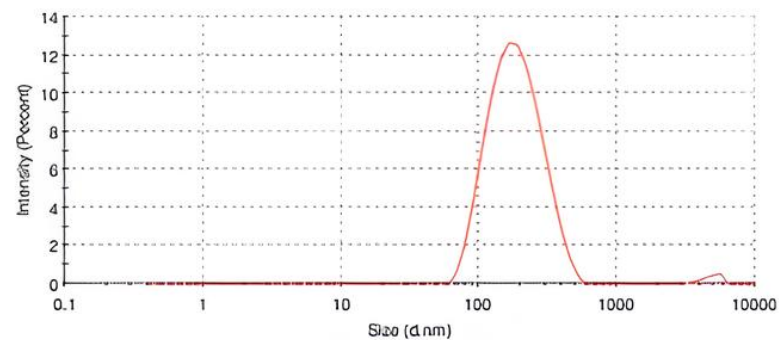
Quanto à morfologia das partículas, foi possível observar de forma nítida que os nanocristais produzidos de ZIF-8 e DAP@ZIF-8 a 200 nm (Figura 6c e 6d) possuem a forma hexagonal, sendo essa uma morfologia característica da ZIF-8 (KAUR et al. 2017).

Figura 6. a) Distribuição do tamanho da partícula ZIF-8. b) Distribuição do tamanho da partícula DAP@ZIF-8. c) Imagem MET de ZIF-8. d) Imagem MET de DAP@ZIF-8

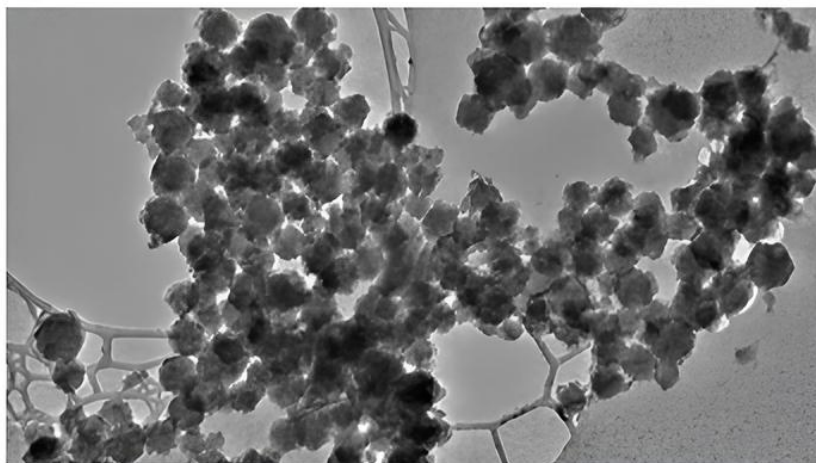
a) Distribuição do tamanho da partícula ZIF-8



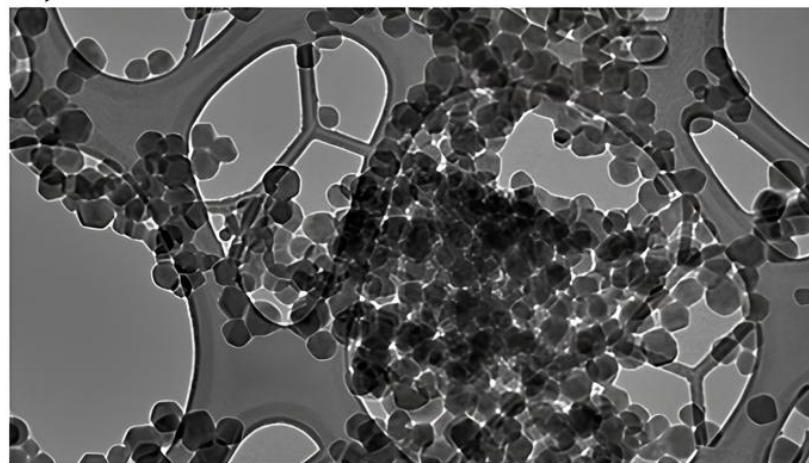
b) Distribuição do tamanho da partícula



c) Imagem MET de ZIF-8



d) Imagem MET de DAP@ZIF-8

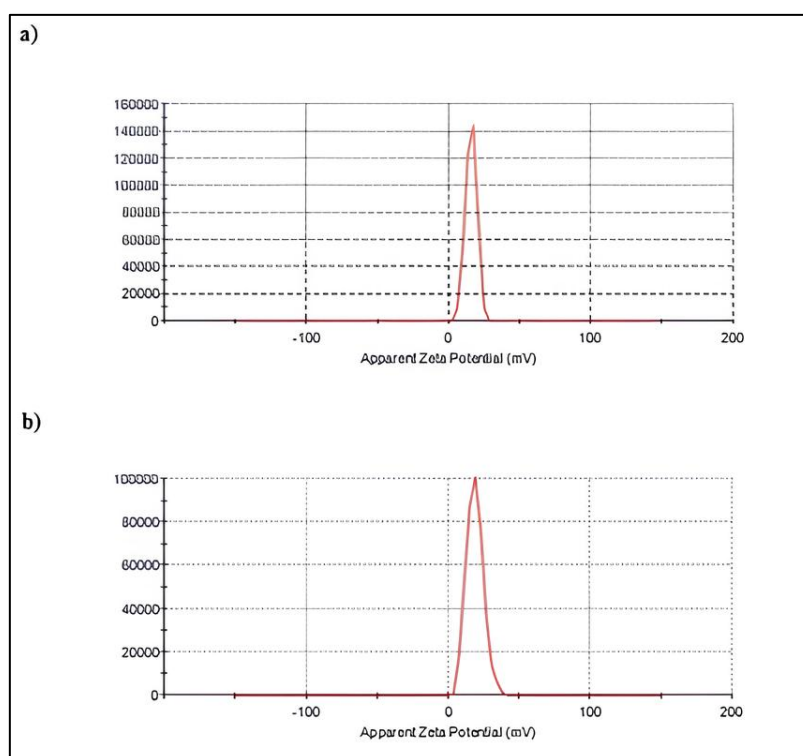


Fonte: Autoria própria, 2024.

5.3.3. Potencial zeta

As avaliações do potencial zeta foram executadas em triplicata em porções da mesma amostra (síntese 7) e os resultados alcançados foram apresentados em média $\pm$ desvio padrão. Os valores obtidos para DAP@ZIF-8 (Figura 7a) e para a ZIF-8 (Figura 7b) foram, respectivamente, de $11,4 \pm 5,1$ mV e $19,6 \pm 3,13$ mV na superfície da partícula, mostrando uma diminuição do potencial com a adição do fármaco (Figura 3b). Nesta condição pode se inferir que a adição do fármaco pode ter neutralizado parcialmente a carga da superfície (OLIVEIRA, 2010; BECKER, et al. 2018). Em Sethuraman et al. (2022) também houve diminuição no potencial zeta ao incorporar a metformina em ZIF-8, que de $+26 \pm 0,5$ mV e para foi de $+16 \pm 0,76$ mV.

Figura 7. a) Potencial zeta de DAP@ZIF-8 e b) Potencial zeta de ZIF-8



Fonte: Autoria própria, 2024.

As partículas de ZIF-8 têm uma carga elétrica superficial devido à presença de íons na sua estrutura, os valores positivos do potencial zeta podem ser atribuídos à presença de excesso de íons zinco na superfície da partícula (MITTAL et al. 2022). Ao incorporar um fármaco nas partículas de ZIF-8, podem ocorrer interações entre o fármaco e a superfície das partículas. Uma das interações é a adsorção de Íons onde o fármaco pode adsorver íons presentes na superfície das partículas, neutralizando parte

da carga elétrica. O processo de adsorção altera as cargas superficiais das partículas em suspensão e coloides, o que impacta a sua capacidade de se agrupar e transporte (TOREM, 2014).

5.3.4. Difração de Raio-X

A técnica de difração de raios-X (DRX) foi empregada para a análise da estrutura da ZIF-8. Os picos distintivos associados à ZIF-8 no espectro de difração foram identificados, corroborando, assim, sua configuração molecular. Notavelmente, observou-se que os picos referentes à primeira e segunda metodologia (Cravillon, 2011 e Mittal, 2017) mantiveram sua integridade característica, mesmo não indicando a incorporação do fármaco em suas estruturas.

Em contrapartida, após a análise da terceira metodologia proposta por Yin et al. (2022), foi comprovado que houve o encapsulamento do fármaco, porém, também constatou-se a presença de picos desconhecidos. Esses picos podem estar atribuídos ao uso da mistura de solventes utilizada durante a síntese, promovendo a formação de hidratos, visto que a mistura DMSO-água possui a capacidade de influenciar a estrutura cristalina ao formar hidratos.

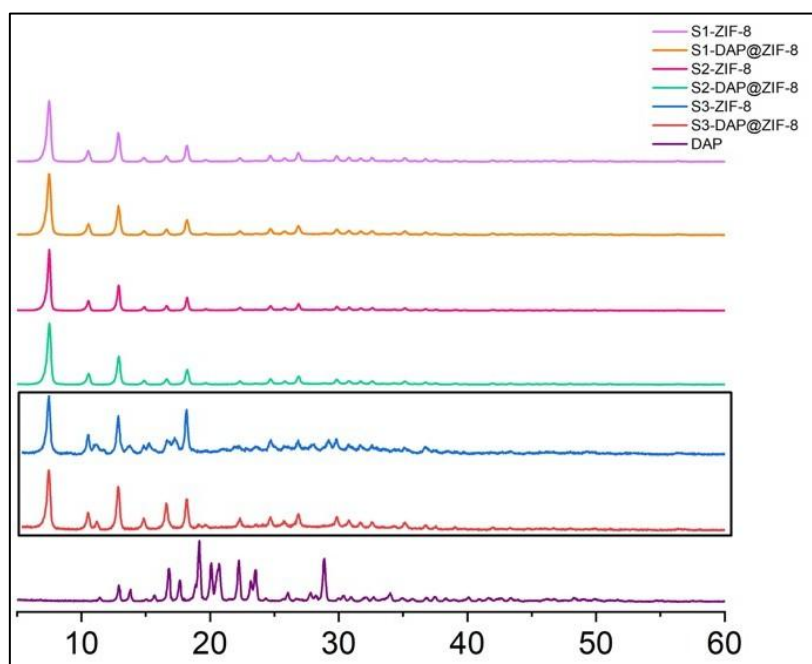
Solventes como DMSO, têm a capacidade de formar hidratos estequiométricos com a água. As fortes interações entre o DMSO e a água diminuem as interações hidrofóbicas que conduzem o processo de agregação, impedindo que esse processo ocorra de forma espontânea. O sistema DMSO-água faz parte de uma categoria de soluções onde as ligações entre o solvente e a água são mais fortes do que as pontes de hidrogênio entre as moléculas de água (SOUZA, 1994). O DMSO apresenta alta afinidade por hidrogênios em ligações polares e participa da formação de pontes de hidrogênio com a água, que tem um forte caráter doador (CARDOSO, 2011).

Os complexos formados por moléculas de água e DMSO são bastante estáveis.. Esses complexos foram estudados extensivamente, tanto experimentalmente quanto teoricamente, sendo encontrados complexos específicos, como 3DMSO·1H₂O, 2DMSO·1H₂O e 1DMSO·1H₂O, quando a quantidade de água é menor que 0,5. Os desvios mais fortes das condições ideais e as ligações mais fortes ocorrem quando a quantidade de água está entre 0,6 e 0,7. Foi observado um complexo estável de 1DMSO·2H₂O nessa faixa (PANUSZKO, et al.,2019).

Ao examinar os picos característicos do composto DAP@ZIF-8, em ângulos de 7,24°, 10,30°, 12,64° e 17,94°, conforme reportado por Lee et al. (2019), os padrões

gerais de DRX estão de acordo com o padrão teórico correspondente à ZIF-8 (Figura 8). Isso confirmou a presença da ZIF-8 na matriz, no entanto, nenhum pico foi observado que pudesse ser atribuído à DAP; sobre o fármaco, pode-se inferir que esteja nos poros da rede, não afetando ou comprometendo a estrutura cristalina (FELIX, 2019).

Figura 8. Análise DRX de diferentes sínteses para aquisição de DAP@ZIF-8

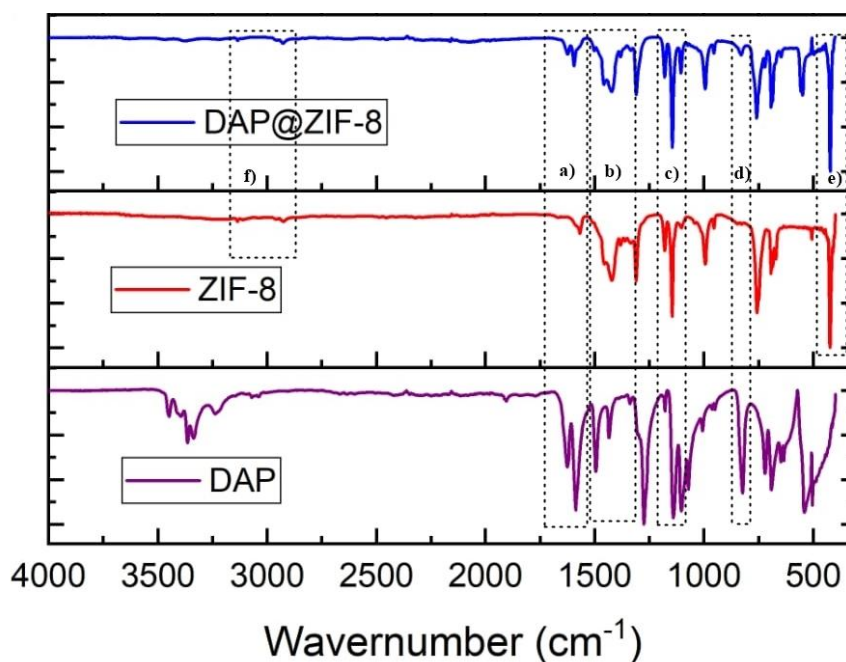


Fonte: Autoria própria, 2024.

5.3.5. Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR)

Utilizando a técnica de espectroscopia FT-IR para analisar as nanoestruturas ZIF-8, foi possível identificar características específicas no espectro (Figura 9). Foram observados dois picos menores em 3.135 cm^{-1} e na faixa de $3.000\text{--}2.850\text{ cm}^{-1}$ (f), que podem ser atribuídos aos modos vibracionais de estiramento C H do anel imidazol e do grupo metil no ligante, respectivamente. Uma banda intensa foi detectada em 421 cm^{-1} (e), que corresponde ao estiramento Zn-N, à medida que os átomos de zinco na estrutura ZIF-8 se ligam aos átomos de nitrogênio do ligante 2-MeIm durante a formação do ZIF-8 (KAUR et al. 2017).

Figura 9. Espectros FT-IR da DAP@ZIF-8, ZIF-8 e DAP



Fonte: Autoria própria, 2024.

No que diz respeito ao espectro de infravermelho da DAP, foi possível observar duas bandas de absorção intensa que se destacaram em 1692 (a) e 1272 cm^{-1} (c), as quais estão ‘em consonância com as deformações do grupamento sulfonil. Também merece nota, a presença de bandas de absorção na faixa entre 3300 e 3500 cm^{-1} , na caracterização espectroscópica da DAP, as quais estão associadas às deformações da ligação N-H (NH_2), em acordo com os resultados de Chaves et al. (2015).

Na região do infravermelho, destacaram-se duas bandas de absorção intensa localizadas em 1135 **(d)** e 1272 cm^{-1} **(c)**. Essas bandas são indicativas das deformações do grupamento sulfonil presentes na amostra DAP. Essa interpretação está alinhada com os estudos conduzidos por Ildiz e Akyuz (2012) e Chaves et al. (2015), que também associaram essas frequências vibracionais a essa estrutura química.

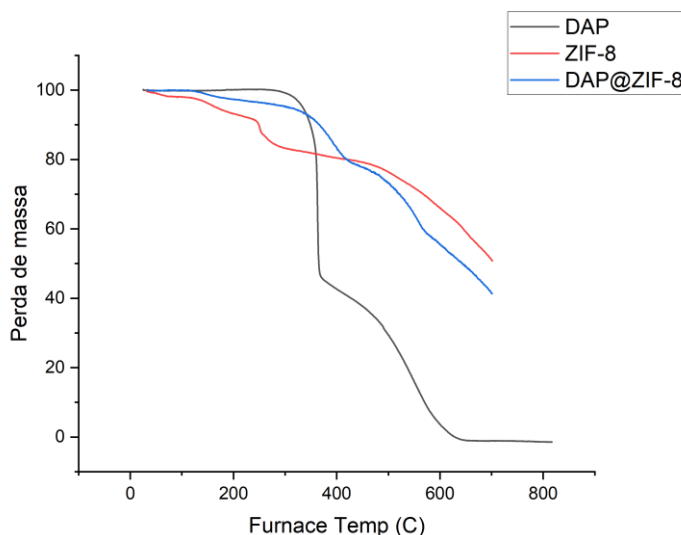
Uma outra banda de absorção relevante aparece em 1586 cm^{-1} **(b)**. Essa frequência corresponde à vibração de deformação no plano do grupo amina ($-\text{NH}_2$), o que confirma a presença desse grupo funcional na amostra. Dessa forma, as informações fornecidas pela espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FT-IR), possibilita uma maior visualização da estrutura tanto da DAP quanto da ZIF-8. Observando os sinais característicos na DAP@ZIF-8 (síntese 7), mostra todos os sinais da ZIF-8 e alguns relacionados a DAP, atestando sua presença na estrutura.

5.4. Análise térmica

5.4.1. Termogravimetria (TG)

A Figura 10 exibe a análise termogravimétrica realizada para ZIF-8, DAP e DAP@ZIF-8 (com taxa de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C min}^{-1}$). As curvas geradas para as amostras de ZIF-8 e DAP@ZIF-8 demonstraram três eventos térmicos.

Figura 10. Curvas TG do ZIF-8 e DAP@ZIF-8



Fonte: Autoria própria, 2024.

A avaliação da dapsona por meio da Análise Termogravimétrica (TGA) revelou uma significativa perda de massa (cerca de 52%) no intervalo de temperatura de 320°C a 380°C. Resultados parecidos foram relatados e associados à evaporação da amostra (NOVAES, 2018).

Para ZIF-8, o primeiro evento foi uma perda de massa de 5% na faixa de temperatura de 25 a 150 °C, correspondendo à eliminação de moléculas de H₂O. Já DAP@ZIF-8, a perda de massa foi menor, cerca de 2% na mesma faixa de temperatura. Podemos ver em ZIF-8 uma quantidade de água muito superior, evidenciada por uma perda de massa maior do que em DAP@ZIF8 no primeiro evento.

No segundo evento térmico, seguiu-se uma perda de massa gradual de 13% até 350 °C para ZIF-8 correspondendo à remoção de moléculas das cavidades e algumas espécies não reagidas da superfície dos nanomateriais (por exemplo, 2-metil imidazol). No entanto, a perda de massa para DAP@ZIF-8 foi um pouco maior, cerca de 17%.

Depois de 350 °C, as curvas ZIF-8 e DAP@ZIF-8 exibiram o terceiro evento com uma queda significativa de 30% de massa até a temperatura de 700 °C para ZIF-8 e de 39% para DAP@ZIF-8, correspondendo à decomposição térmica do ligante imidazol e ao desmoronamento das estruturas ZIF-8, resultando na formação de óxido de zinco (ZnO) como o produto final da calcinação dos nanocristais.

A curva TG de DAP@ZIF-8 mostrou uma perda de massa um pouco maior, isso pode ser atribuído à presença de moléculas adicionais de fármaco adsorvidas na superfície da MOF. Como a curva TG da DAP@ZIF-8 não mostrou muita variação em comparação com a do ZIF-8, indicou que a estabilidade térmica do ZIF-8 não foi comprometida quando as moléculas de dapsona foram incorporadas nele. Esses resultados estão em consonância com os dados previamente divulgados para o ZIF-8 (KAUR et al., 2017; ROCHA, 2021; SOLTANI, NABIPOUR e NASAB, 2018).

5.3.5. Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

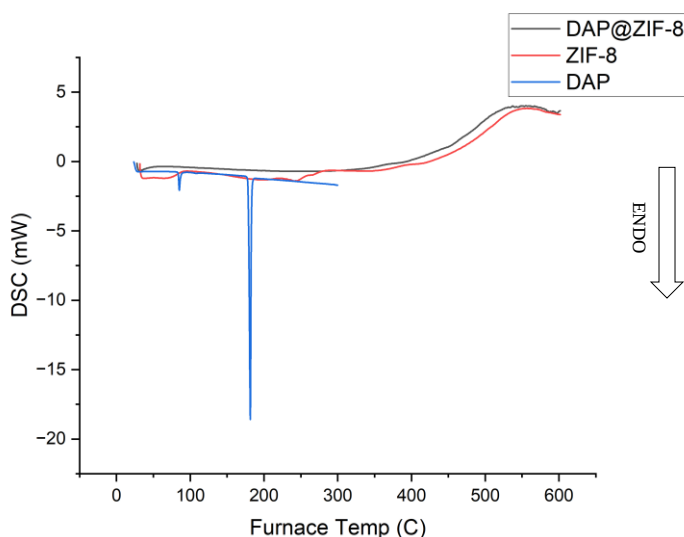
A fim de compreender a possível interação entre DAP e ZIF-8 foi realizada calorimetria diferencial de varredura (DSC) para medir a resposta térmica da ZIF-8, DAP e da DAP@ZIF-8 (síntese 7).

A dapsona mostrou um primeiro pico de endotérmico a 80 °C, que corresponde à mudança da forma III para a forma II. Depois, houve um segundo pico por volta de 180 °C, correspondendo ao ponto de fusão do fármaco (DA ROCHA et al. 2023).

Conforme mostrado na figura 11, quando a DAP foi adicionada ao sistema ZIF-

8, os eventos endotérmicos esperados do fármaco não ocorreram, indicando maior estabilidade no sistema DAP@ZIF-8. Além disso, a sobreposição simples de ZIF-8 e DAP@ZIF-8 sugere que não houve interação entre o medicamento e os componentes das nanopartículas (CHAVES et al. 2017).

Figura 11. Curvas DSC do ZIF-8 e DAP@ZIF-8



Fonte: Autoria própria, 2024.

As curvas DSC para ZIF-8 e DAP@ZIF8 não mostraram quebra de ligação até 350 °C, temperatura em que o gráfico corrobora com a perda de massa gradual exibida no gráfico de TGA correspondente a decomposição das estruturas ZIF-8, isto significa que a estrutura dos MOFs permaneceu intacta até 350 °C. Entre 350 e 600 °C, foi observado um alto fluxo de calor, o que indica a liberação de energia devido à ruptura de ligações químicas. Portanto, o ZIF-8 desmoronou nesse intervalo de temperatura. A curva DSC para DAP@ZIF-8 apresentou um fluxo de calor mais estável quando comparada ao ZIF-8 (KAUR et al. 2017).

6. CONCLUSÃO

Foi possível a incorporação da DAPem um nanossistema baseado em ZIF-8, sendo este, um sistema promissor para liberação controlada do fármaco DAP utilizada no tratamento da hanseníase. A estrutura porosa da ZIF-8 cria um ambiente propício para resguardar a DAP contra degradação, ao mesmo tempo em que viabiliza a liberação gradual do medicamento, potencialmente elevando sua eficácia terapêutica. Foram realizadas algumas caracterizações previstas pela literatura, e tais técnicas permitiram analisar espectroscópica, morfológica e estruturalmente as interações entre o fármaco e a ZIF-8, obtendo um carregamento médio de fármaco de 8,62% corroborando a eficiência da síntese. No entanto, faz-se necessária mais investigações para aprimoramento de futuras aplicações utilizando tal sistema.

7. REFERÊNCIAS

ALENCAR FILHO, J. M. T. et al. **Síntese e caracterização de sistema de liberação a base de vitexina e ZIF-8**. 2021.

ALVES, A. E. G. **Obtenção de sistema microparticulado benznidazol: ZIF-8 para liberação prolongada otimizando o tratamento da doença de Chagas**. 2016. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

AMENAGHAWON, A. N. et al. A comprehensive review of recent advances in the synthesis and application of metal-organic frameworks (MOF) for the adsorptive sequestration of pollutants from wastewater. **Separation and Purification Technology**, p. 123246, 2023.

ASSUNÇÃO, L. S. Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas poliméricas ricas em β caroteno obtidas pela técnica de deslocamento de solvente. **Universidade Federal Da Bahia Faculdade De Farmácia Programa De Pós-Graduação Em Ciência De Alimentos**. http://www.pgalimentos.far.ufba.br/sites/pgalimentos.far.ufba.br/files/dissertac_ao_larissa_assuncao.pdf, 2016.

AZEVEDO, M. C. S. et al. qPCR detection of *Mycobacterium leprae* in biopsies and slit skin smear of different leprosy clinical forms. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 21, p. 71-78, 2017.

BAIK, J.; ROSANIA, G. R. **Macrophages sequester clofazimine in an intracellular liquid crystal-like supramolecular organization**. 2012.

BAO, Y.; WEI, Y.; FU, R. ZnPA@ ZIF-8 nanoparticles: Synthesis, sustained release properties and anticorrosion performance. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 651, p. 129776, 2022.

BARBIERI, R. R. et al. Reimagining leprosy elimination with AI analysis of a combination of skin lesion images with demographic and clinical data. **The Lancet Regional Health-Americas**, v. 9, p. 100192, 2022.

BARROS, M. C. P. Desafios no emprego de complexos de inclusão com ciclodextrinas para o desenvolvimento de fármacos. 2021.

BECKER, G. et al. Estudo do potencial zeta na coagulação/floculação de suspensões de caulim. v. 10, 2018.

BRASIL, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase [recurso eletrônico] /Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/h/hansenise/publicacoes/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-da-hansenise-2022/view>. Acesso em 01 fev. 2024.

CAI, W.; ZHANG, W.; CHEN, Z. Magnetic Fe₃O₄@ ZIF-8 nanoparticles as a drug release vehicle: pH-sensitive release of norfloxacin and its antibacterial activity. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 223, p. 113170, 2023.

CARDOSO, M. F. C. Dimethylsulfoxide (CAS no. 67-68-5). **Revista Virtual de Química**, v. 3, n. 4, 2011.

CASTANHEIRA, R. G. Nanoestruturas bioadesivas para administração intramamária: desenvolvimento, caracterização físico-química, cinética de liberação e avaliação biológica *ex vivo*. 2012.

CHAVES, L.L. et al. Rational and precise development of amorphous polymeric systems with dapsona by response surface methodology. **International journal of biological macromolecules**, v. 81, p. 662-671, 2015.

CHAVES, L. L. et al. pH-sensitive nanoparticles for improved oral delivery of dapsona: risk assessment, design, optimization and characterization. **Nanomedicine**, v. 12, n. 16, p. 1975-1990, 2017.

CHAVES, L. L. et al. Overcoming clofazimine intrinsic toxicity: statistical modelling and characterization of solid lipid nanoparticles. **Journal of The Royal Society Interface**, v. 15, n. 139, p. 20170932, 2018.

CHAVES, L. L. et al. Drug Delivery Systems on Leprosy Therapy: Moving Towards Eradication? **Pharmaceutics**, v. 12, n. 12, p. 1202, 2020.

CRAVILLON, J. et al. Controlling zeolitic imidazolate framework nano-and microcrystal formation: insight into crystal growth by time-resolved in situ static light scattering. **Chemistry of Materials**, v. 23, n. 8, p. 2130-2141, 2011.

DA ROCHA, N. P. et al. Highly water-soluble dapsona nanocrystals: Towards innovative preparations for an undermined drug. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 630, p. 122428, 2023.

DE MELO PASTOR, Maria Raquel; DE OLIVEIRA, Jheniffer Santos; DE VASCONCELOS, Tibério Cesar Lima. Inovações farmacêuticas da dapsona no tratamento da hanseníase pediátrica: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, p. e528111436645-e528111436645, 2022.

DUTHIE, M. S. et al. Utility and limitations of serodiagnostic tests in monitoring the response to treatment of leprosy patients. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 96, n. 4, p. 114984, 2020.

DUTERTRE, M.; MARTIN-BLONDEL, G.; MARCHOU, B. Rifampicina. **EMC-Tratado de Medicina**, v. 21, n. 2, p. 1-5, 2017.

FELIX, A. M. Q. Curcumina incorporada às redes da ZIF-8/Cu₂₅%: novas perspectivas para a terapia fototérmica. 2019. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

FERREIRA, H. S.; RANGEL, M. C. Nanotecnologia: aspectos gerais e potencial de aplicação em catálise. **Química nova**, v. 32, p. 1860-1870, 2009.

FERREIRA, M. et al. Optimization of nanostructured lipid carriers loaded with methotrexate: a tool for inflammatory and cancer therapy. **International journal of pharmaceuticals**, v. 492, n. 1-2, p. 65-72, 2015.

FERRER-ERES, M. A. et al. Archaeopolymetallurgical study of materials from an Iberian culture site in Spain by scanning electron microscopy with X-ray microanalysis, chemometrics and image analysis. **Microchemical Journal**, v. 95, n. 2, p. 298-305, 2010.

FREM, R. C. G. et al. MOF (Metal-Organic Frameworks): Uma fascinante classe de materiais inorgânicos porosos. **Química Nova**, v. 41, p. 1178-1191, 2018.

FROES JUNIOR, L. A. R.; SOTTO, M. N.; TRINDADE, M. A. B. Hanseníase: características clínicas e imunopatológicas. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 97, n. 3, p. 338-347, 2022.

GOULART, I. M. B. et al. Type 2 leprosy reaction presenting as a monoarthritis post multidrug therapy. **IDCases**, v. 27, p. e01386, 2022.

HANSENÍASE. Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2023. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/doencas/2350-2/>. Acesso em 19 de janeiro de 2023.

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

HOSKINS, B. F.; ROBSON, R. Infinite polymeric frameworks consisting of three dimensionally linked rod-like segments. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, n. 15, p. 5962-5964, 1989.

ILDIZ, G. O.; AKYUZ, S. Conformational analysis and vibrational spectroscopic studies on dapsone. **Optics and Spectroscopy**, v. 113, p. 495-504, 2012.

JIA, Z. et al. Preparation of ultra-stable ZIF-8 dispersions in water and ethanol. **Journal of Porous Materials**, v. 24, p. 1655-1660, 2017.

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

LASTÓRIA, J. C. et al. Effectiveness of the retreatment of patients with multibacillary leprosy and episodes of erythema nodosum leprosum and/or persistent neuritis: a single-center experience. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 93, p. 181-184, 2018.

LEE, S. et al. The study of zeolitic imidazolate framework (ZIF-8) doped polyvinyl alcohol/starch/methyl cellulose blend film. **Polymers**, v. 11, n. 12, p. 1986, 2019.

- LIÉDANA, N. et. al. CAF@ZIF-8: one-step encapsulation of caffeine in MOF. **ACS applied materials & interfaces**, v. 4, n. 9, p. 5016-5021, 2012.
- LI, S. et al. Complexation of clofazimine by macrocyclic cucurbit [7] uril reduced its cardiotoxicity without affecting the antimycobacterial efficacy. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 14, n. 31, p. 7563-7569, 2016.
- LIU, Y. et al. Hyaluronic acid-coated ZIF-8 for the treatment of pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 155, p. 103-109, 2020.
- MALLAKPOUR, S.; NIKKHOO, E.; HUSSAIN, C. M. Application of MOF materials as drug delivery systems for cancer therapy and dermal treatment. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 451, p. 214262, 2022.
- MARINHO, F. A. **Desenvolvimento de novo sistema de liberação contendo DAP e hidróxidos duplos lamelares para incremento da taxa de dissolução**. 2023. Recife: Universidade Federal de Pernambuco.
- MALVERN. **Malvern Panalytical a spectris company**. [2024]. Disponível em: <https://www.malvernpanalytical.com/br/products/technology/light-scattering/electrophoretic-light-scattering>. Acesso em 13 fev. 2024.
- MITTAL, A.; GANDHI, S.; ROY, I. Mechanistic interaction studies of synthesized ZIF-8 nanoparticles with bovine serum albumin using spectroscopic and molecular docking approaches. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 10331, 2022.
- NASCIMENTO, D. D. S. S. **Obtenção de drug delivery system carbamazepina-zif-8 visando liberação prolongada**. 2017. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.
- NOVAES, Camila Vitória Menezes. **Obtenção e caracterização de filmes poliméricos de quitosana com montmorilonita e dapsona para administração cutânea**. 2018. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.
- NUNES, R.; SILVA, C.; CHAVES, L. Tissue-based in vitro and ex vivo models for intestinal permeability studies. **Concepts and Models for Drug Permeability Studies**, p. 203-236, 2016.
- OLIVEIRA, F. R. et al. Clinical applications and methemoglobinemia induced by dapsona. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 25, p. 1770-1779, 2014.
- OLIVEIRA, M. A. Síntese de nanoestruturas à base do polissacarídeo *Anadenanthera macrocarpa* (angico) como matriz para incorporação de fármacos. 2010.
- PANUSZKO, Aneta et al. DMSO hydration redefined: Unraveling the hydrophobic hydration of solutes with a mixed hydrophilic–hydrophobic characteristic. **Journal of Molecular Liquids**, v. 294, p. 111661, 2019.

- PEREZ-MOLINA, J. A. et al. Use of methotrexate for leprosy reactions. Experience of a referral center and systematic review of the literature. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 37, p. 101670, 2020.
- PIRES, C. A. A. et al. Análise da ocorrência de reações adversas à poliquimioterapia no tratamento para hanseníase. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 2, p. e6233-e6233, 2021.
- PROPÉRCIO, A. N. A. et al. O Tratamento da Hanseníase a partir de uma Revisão Integrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 8076-8101, 2021.
- REGIS, L. H. V.; SILVA, A. F.; GUEDES, J. P. M. The use of nanotechnology in pharmaceuticals in Brazil. 2021.
- ROCHA, Thiago Rodrigo da. Estudo das propriedades morfológicas, estruturais e fotofísicas de compostos de coordenação de dupla emissão baseados em ZIF-8 dopado com európio. 2021.
- RODRIGUES, D. P. A. et al. Síntese de zinc imidazolate framework-8 para adsorção de óleo lubrificante automotivo de emulsão óleo em água. 2021.
- SENER, O. et al. "Severe dapsone hypersensitivity syndrome," **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, 16(4), pp. 268–270, 2006.
- SERRANO-COLL, H. et al. Oct-6 transcriptional factor a possible biomarker for leprosy diagnosis. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 99, n. 2, p. 115232, 2021.
- SETHURAMAN, V. et al. pH responsive metformin loaded zeolitic imidazolate framework (ZIF-8) for the treatment of lung cancer. **Materials Technology**, v. 37, n. 9, p. 926-934, 2022.
- SILVA, M. S. et al. Descrição e comparação entre casos de hanseníase presentes em crianças na região de Carajás-Pará. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 2, p. 7343-7357, 2020.
- SOLTANI, B.; NABIPOUR, H.; NASAB, N. A. Efficient storage of gentamicin in nanoscale zeolitic imidazolate framework-8 nanocarrier for pH-responsive drug release. **Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials**, v. 28, p. 1090-1097, 2018.
- SOUZA, E. F. Estudo do efeito de dimetilsulfoxido em, n-dimetilformamida sobre a catálise micelar na hidrólise alcalina de um ester de fosfato. 1994.
- SOUZA, Joyelanne Kaline Chagas et al. Investigação do nanocompósito PVP/bentonita/NPAg na produção de filmes para aplicação na área da saúde. 2023.
- SUN, C.Y. et al. Zeolitic imidazolate framework-8 as efficient pH-sensitive drug delivery vehicle. **Dalton transactions**, v. 41, n. 23, p. 6906-6909, 2012.

THAKUR, C. K. et al. Nanocarreadores poliméricos PLGA modificados com quitosana com melhor potencial de entrega para tamoxifeno. **Revista internacional de macromoléculas biológicas**, v. 93, p. 381-389, 2016.

TIWARI, R. et al. Development, Characterization and Transdermal Delivery of Dapsone and an Antibiotic Entrapped in Ethanolic Liposomal Gel for the Treatment of Lepromatous Leprosy. *The Open Nanomedicine Journal*, v. 5, n. 1, p. 1–15, 2018.

TOLEDO, A. M. N. **Encapsulação do óleo essencial de laranja em nanopartículas de quitosana: desenvolvimento e avaliação da citotoxicidade *in vitro* do produto final**. 2015. Tese de Doutorado. Universidade Federal Do Rio Grande.

TOREM, M. L. **Estudo das propriedades eletrocinéticas e de espectroscopia no campo do infra-vermelho da estirpe R. Ruber na presença de cátions metálicos**. 2014. Tese de Doutorado. PUC-Rio.

VASCONCELOS, I. B. et al. Cytotoxicity and slow release of the anti-cancer drug doxorubicin from ZIF-8. **RSC advances**, v. 2, n. 25, p. 9437-9442, 2012.

WANG, C. et al. Intermolecular competition regulates hydrogen bond reorientation in DMSO-Water: Insights from Raman scattering. **Journal of Molecular Liquids**, v. 396, p. 124041, 2024.

WU, Z. et al. Risk factors for Dapsone Resistance in Leprosy Patients: A systematic meta-analysis. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 30, p. 459-467, 2022.

YADAV, P. et al. Metal–organic framework-based drug delivery systems as smart carriers for release of poorly soluble drugs hydrochlorothiazide and dapsone. **Dalton Transactions**, v. 52, n. 33, p. 11725-11734, 2023.

YANG, L. et al. Effect of solution chemistry on the stability and transport of ZIF-8 in saturated porous media. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 10, n. 3, p. 107562, 2022.

YANG, M. et al. Engenharia de compósitos de microesferas de riboflavina/ZIF-8 semelhantes a hibisco para melhorar a ligação cruzada transepitelial da córnea. **Materiais Avançados**, v. 34, n. 21, pág. 2109865, 2022.

YIN, X. et al. Polydopamine-modified ZIF-8 nanoparticles as a drug carrier for combined chemo-photothermal osteosarcoma therapy. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 216, p. 112507, 2022.

YOON, G. S. et al. Phagocytosed clofazimine biocrystals can modulate innate immune signaling by inhibiting TNF α and boosting IL-1RA secretion. **Molecular pharmaceutics**, v. 12, n. 7, p. 2517-2527, 2015.