

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DE MATERIAS

**METAL ORGANIC FRAMEWORKS: DE NOVOS AGENTES DE REMOÇÃO A
DEGRADAÇÃO DE FÁRMACOS**

MARCOS VINÍCIUS DA SILVA PAULA

Recife – PE Brasil

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE MATERIAIS

Metal Organic Frameworks: De novos agentes de remoção a degradação de fármacos

Marcos Vinícius da Silva Paula

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Materiais da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos básicos para a obtenção do título de mestre em Ciência de Materiais.

Orientadores: Severino Alves Junior
Thereza Amélia Soares

Recife
2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE MATERIAIS

PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Marcos Vinícius da Silva Paula

**“METAL ORGANIC FRAMEWORKS: DE NOVOS AGENTES DE REMOÇÃO A
DEGRADAÇÃO DE FÁRMACOS”**

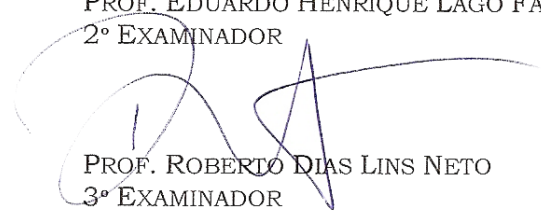
A Banca Examinadora composta pelos Professores SEVERINO ALVES JÚNIOR (*Presidente*), do Departamento de Química Fundamental da UFPE; EDUARDO HENRIQUE LAGO FALCÃO, do Departamento de Química Fundamental da UFPE; e ROBERTO DIAS LINS NETO, do Departamento de Química Fundamental da UFPE; considera a Dissertação do candidato:

☒ APROVADA () EM EXIGÊNCIA () REPROVADA

Secretaria do Programa de Pós Graduação em Ciência de Materiais do Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal de Pernambuco, em 09 de março de 2012.


PROF. SEVERINO ALVES JÚNIOR
PRESIDENTE E 1º EXAMINADOR


PROF. EDUARDO HENRIQUE LAGO FALCÃO
2º EXAMINADOR


PROF. ROBERTO DIAS LINS NETO
3º EXAMINADOR

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente a Inteligência Suprema e Causa Primária de Todas as Coisas.

Às minhas quatro mulheres, pela presença e estímulo constante.

Ao meu orientador, Dr. Severino Alves Junior, pela orientação paciência e atenção durante este período do mestrado.

À minha orientadora, Doutora Thereza Soares, pela grande atenção, conselhos e paciência concedidos neste período.

Ao M.Sc. Augusto Saraiva, pelo estímulo constante.

Ao prof. Ademir Oliveira, Instituto de Química da UFRN, pelo treinamento concedido em análise térmica.

Ao prof. Marcos Eberlim e todo seu grupo, Instituto de Química da UNICAMP, pela realização e interpretação das análises de espectrometria de massas.

À todos os professores das disciplinas cursadas no mestrado: Ingrid Weber, Albino Aguiar, Patrícia Albuquerque, Fernando Halwass, Thereza Soares e Severino Junior.

Ao Dr. Daniel Lopes, pela correção desta dissertação.

À Kaline Amaral e Marcelo Zohio, pela ajuda nas sínteses e interpretação dos resultados experimentais.

Aos secretários da Pós-Graduação em Ciência de Materiais, pelo sempre pronto atendimento.

Aos técnicos do Departamento de Física da UFPE Sérgio e Tarsila pela realização das análises de MEV e Raios-X.

Aos técnicos da Central Analítica do Departamento de Química da UFPE: Eliete, Abene, Severino, Conceição, pela realização das análises. Sem os quais muito dificultaria a conclusão deste trabalho.

Aos alunos do Laboratorio de Terras Raras da UFPE, Fauston, Carlos, Iane, Nadja, Amanda, Daniela, Alice, Rodrigo, Fernanda, Gilvado, pela convivência diária e ajuda valiosa para conclusão deste trabalho, sem eles o trabalho teria sido muito mais difícil.

Aos alunos Victor, Fred, Charles e Diego do Laboratório de Química Computacional da UFPE, pela enorme paciência em me ajudar com a parte computacional.

A todos os alunos do Laboratório de Química Computacional da UFPE.

Ao CNPq pela concessão da bolsa para realização deste trabalho.

À Eletronorte pela concessão de licença para realização deste curso

Aos sempre amigos de Belém do Pará.

E a todos os amigos conquistados nesta jornada em Recife.

E ao povo nordestino pela sua acolhida especial.

RESUMO

O crescimento populacional é responsável por um aumento contínuo no consumo de fármacos. A inexistência de procedimentos efetivos para a neutralização destes compostos bioativos, anteriormente ao seu despejo em sistemas aquíferos públicos, torna os danos à saúde pública e aos recursos ambientais um sério problema. Os antibióticos apresentam como efeito o aparecimento da resistência bacteriana em ecossistemas. A amoxicilina e a gentamicina são dois dos antibióticos mais administrados no combate a infecções causadas por bactérias gram-positivas e gram-negativas. O presente trabalho tem como objetivo avaliar as MOFs de zinco como agente de remoção da gentamicina em solução aquosa e como agente de degradação da amoxicilina. Estes objetivos foram confirmados através de técnicas experimentais como microscopia eletrônica de varredura (morfologia dos cristais), espectroscopia de absorção na região do infravermelho (modos vibracionais), análises térmicas (estabilidade térmica e dinâmica de decomposição), difração de raios-X de pó. A avaliação da presença dos fármacos adsorvidos ou degradados nas MOFs foi feita por espectrometria de massas, absorção eletrônica na região do ultra-violeta – visível e análise elementar, conjuntamente as técnicas experimentais foram realizados estudos de docking molecular para prever o modo de ligação de fármacos em MOFs. Os resultados experimentais mostraram que a degradação da amoxicilina, ocorre após 7 dias de contato entre fármaco e as MOFs, ocorrendo a degradação completa da amoxicilina. Para a gentamicina os resultados experimentais mostraram que a MOF $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ não foi capaz de adsorver a gentamicina. Os resultados apresentados nesta dissertação sugerem que o método de docking molecular constitui uma metodologia adequada para a identificação do modo de afinidade de fármacos para adsorção em MOFs. Desta forma, o método distinguiu entre um composto que interage com as duas MOFs estudadas (amoxicilina) e outro que não interage (gentamicina). O método também reproduziu de forma qualitativa o efeito do pH sobre a energia de interação entre ligante e a MOF, implicando em condições ótimas para adsorção

Palavras Chave: Amoxicilina, adsorção, degradação, gentamicina, metal-organic framework.

ABSTRACT

Population growth is responsible for a steady increase in the consumption of drugs. The lack of effective procedures for the neutralization of these bioactive compounds before its disposal in aquifers is a serious problem and the resulting damage to public health and environmental resources is extensive. Bacterial resistance to antibiotics has emerged in ecosystems in the past few years. Amoxicillin and gentamicin are two more usually administered antibiotics to combat infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria. This work aims to use zinc MOFs and evaluate their ability to be used as a clearing agents in aqueous solution of gentamicin and degradations of amoxicillin. These objectives were confirmed by the use of experimental techniques, such as: scanning electron microscopy (crystal morphology), absorption spectroscopy in infrared region (vibrational modes), and thermal analysis (thermal stability and decomposition dynamics). Powder diffraction X-rays was utilized as a convenient method to qualitatively assess the phases present in these samples. Evaluation of the presence of the drug adsorbed or degraded in MOFs was performed by mass spectrometry, electron absorption in the ultraviolet region of the visible spectra and elemental analysis. In addition to experimental techniques, molecular docking studies were done to provide the results for the binding mode of drugs in MOFs. The experimental results showed the degradation of amoxicillin after 7 days of contact between drug and MOFs is complete. For gentamicin, experimental results showed that the MOF $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ was not able to adsorb the drug. The results presented in this thesis suggest that the molecular docking methodology is suitable for identification of affinity modes of drug adsorption on MOFs. Thus, the method distinguishes between a compound which interacts with two MOFs studied: amoxicillin and another that does not interact: gentamicin. The method also reproduced the effect of pH on the energy of interaction between ligand and MOF in a qualitative manner, implying optimum conditions for adsorption.

Key-words: Amoxicillin, adsorption, degradation, gentamicin, metal-organic framework.

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO

Figura 1.1 - (a) MOF, (b) Cluster inorgânico e (c) Ligante orgânico, (YAGUI et al., 2003).	2
Figura 1.2 - Estruturas das MOFs (a) 1d, (b) 2d e (c) 3d.....	3
Figura 1.3 - Série de MOFs isoreticulares, (ROWSELL & YAGHI, 2004).	4
Figura 1.4 - Obtenção de MOFs, (ROBIN & FROMM, 2006).	6
Figura 1.5 - Estrutura da ZnBDC e seu poliedro de coordenação, (WANDERLEY et al., 2011).....	7
Figura 1.6 - Ligações de hidrogênio entre as cadeias poliméricas da ZnBDC, (WANDERLEY et al., 2011).....	7
Figura 1.7 - Estrutura supramolecular da ZIF-8, (ORDOÑEZ et al., 2010)	8
Figura 1.8 - Estrutura da amoxicilina.....	14
Figura 1.9 - Estrutura química dos principais componentes da gentamicina	15

CAPÍTULO 3: MATERIAIS E MÉTODOS UTILIZADOS

Figura 3.1 - (a) Reator de micro-ondas; (b) equipamento de micro-ondas.....	23
Figura 3.2 - Representação do procedimento de avaliação.....	24

CAPÍTULO 4: RESULTADOS E DISCUSSÕES

Figura 4.1 - Aspecto visual da MOF $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$	38
Figura 4.2 - Solução aquosa de amoxicilina em contato com ZnBDC: (a) início; (b) 1 dia; (c) 7dias.....	39
Figura 4.3 - Sólido formado pelo contato de ZnBDC com solução aquosa de amoxicilina: (a) 1dia; (b) 3dias; (c) 7dias.	39
Figura 4.4 - Solução aquosa de amoxicilina em contato com ZIF-8: (a) início; (b) 1 dia; (c) 7dias.....	40
Figura 4.5 - Solução aquosa de Gentamicina em contato com ZnBDC: (a) início; (b) 1 dia; (c) 7dias.....	40
Figura 4.6 - Micrografia MOF aumento de 1000 vezes (a) aumento de 2500 vezes observando-se formação de agregados (b).	43
Figura 4.7 - Micrografia ZIF-8 aumento de 10000 vezes	44

Figura 4.8 - Micrografia para amoxicilina	44
Figura 4.9 - Micrografia para gentamicina	45
Figura 4.10 - Micrografia sólido formado por gentamicina e ZnBDC 1dia (a) 3 dias (b) 7dias (c).....	46
Figura 4.11 - Micrografia do sistema MOF-Amoxicilina com 1 dia de contato aumento de 1000 vezes (a) e aumento de 200 vezes (b).	47
Figura 4.12 - Micrografia Sistema MOF-Amoxicilina com 3 dias de contato e aumento de 1000 vezes (a) e aumento de 2000 vezes (b).	47
Figura 4.13 - Micrografia Sistema MOF-Amoxicilina com 7 dias de contato e aumento de 1000 vezes (a) e aumento de 2500 vezes (b).	48
Figura 4.14 - Gráfico com os espectros de absorção na região do UV-VIS de soluções aquosas de amoxicilina B ($2,23 \times 10^{-3}$ mol L ⁻¹ , em preto), C ($2,23 \times 10^{-4}$ mol L ⁻¹ , em vermelho), D ($1,11 \times 10^{-4}$, em azul), E ($5,75 \times 10^{-4}$ mol L ⁻¹ , em verde).	49
Figura 4.15 - Gráfico com os espectros de absorção na região do UV-VIS dos líquidos sobrenadantes formados por amoxicilina e ZNBDC: 1 dia de contato (preto), 3 dias de contato (vermelho), 7 dias de contato (azul), todos diluídos 250 vezes e solução de amoxicilina.....	50
Figura 4.16 - Gráfico com os espectros de absorção na região do UV-VIS dos líquidos sobrenadantes formados por amoxicilina e ZIF-8: 1 dia de contato (preto), 3 dias de contato (vermelho), 7 dias de contato (azul), todos diluídos 250 vezes e solução de amoxicilina.....	51
Figura 4.17 - Curva de TG (vermelho), DTG (rosa), para $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$	52
Figura 4.18 - Curva de TG (vermelho) e DTG (rosa) para ZIF-8.....	53
Figura 4.19 - Curva de TG (vermelho) , DTG (rosa), para a amoxicilina	54
Figura 4.20 - Curva de TG, DTG para sólido precipitado do sistema formado por amoxicilina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ para tempo de 1 dia.	57
Figura 4.21 - Curva de TG, DTG e DTA para sólido precipitado do sistema formado por amoxicilina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ para tempo de 3 dias.....	57
Figura 4.22 - Curva de TG, DTG para sólido precipitado do sistema formado por amoxicilina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ para tempo de 7 dias	58
Figura 4.23 - Sobreposição de curvas de TG para ZNBDC com amoxicilina, 1 dia (vermelho), 3 dias (Verde), 7dias (amarelo), ZNBDC (rosa) e amoxicilina (azul).	58
Figura 4.24 - Curva de TG (vermelho), DTG (rosa), para líquido sobrenadante do sistema formado por amoxicilina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ com 1 dia de avaliação.....	60
Figura 4.25 - Curva de TG (vermelho), DTG (rosa), para líquido sobrenadante do sistema formado por amoxicilina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ com 3 dias de avaliação.....	61

Figura 4.26 - Curva de TG (vermelho), DTG (rosa), para líquido sobrenadante do sistema formado por amoxicilina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ com 7 dias de avaliação.	61
Figura 4.27 - Sobreposição de curvas de TGA para líquido sobrenadante formado a partir de ZNBDC com amoxicilina, 1 dia (preto), 3 dias (azul), 7 dias (verde), ZNBDC (vermelho) e amoxicilina (amarelo).....	62
Figura 4.28 - Curva de TG (vermelho), DTG (rosa), para gentamicina.....	63
Figura 4.29 - Curva de TG (vermelho), DTG (rosa), para sólido precipitado do sistema formado por gentamicina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ para 1 dia de avaliação.	65
Figura 4.30 - Curva de TG (vermelho), DTG (rosa), para sólido precipitado do sistema formado por gentamicina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ para 3 dias de avaliação.	66
Figura 4.31 - Curva de TG (vermelho), DTG (rosa), para sólido precipitado do sistema formado por gentamicina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ para 7 dias de avaliação.	66
Figura 4.32 - Curva de DTA (azul), TG (vermelho) e DTG (rosa) para $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$	67
Figura 4.33 - Curva de DTA (azul), TG (vermelho) para ZIF-8.	68
Figura 4.34 - Curva de DTA (azul), TG (vermelho) e DTG (rosa) para gentamicina..	69
Figura 4.35 - Curva de DTA (azul), TG (vermelho) e DTG (rosa) para amoxicilina. ..	70
Figura 4.36 - Curva de TG (vermelho) , DTA (azul) para sólido precipitado do sistema formado por gentamicina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ para 1 dia de avaliação.....	72
Figura 4.37 - Curva de TG (vermelho) , DTA (azul) para sólido precipitado do sistema formado por gentamicina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ para 3 dias de avaliação.	72
Figura 4.38 - Curva de TG (vermelho) , DTA (azul) para sólido precipitado do sistema formado por gentamicina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ para 7 dias de avaliação.	73
Figura 4.39 - Sobreposição de curvas de DTA para sólido formado a partir de ZNBDC com amoxicilina, 1 dia (vermelho), 3 dias (azul), 7 dias (amarelo).....	75
Figura 4.40 - Sobreposição de curvas de DTA para líquido sobrenadante formado a partir de ZNBDC com amoxicilina, 1 dia (vermelho), 3 dias (amarelo), 7 dias (azul). .	76
Figura 4.41 - Difratoograma experimental e calculado da MOF $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$	78
Figura 4.42 - Difratoograma de Raio-X de Pó do Sistema ZNBDC/ Amoxicilina 1 dia (preto), 3 dias (vermelho), 7 dias (azul), MOF (verde).....	79
Figura 4.43 - Difratoograma de Raio-X de Pó da ZIF-8.....	80
Figura 4.44 - Difratoograma de Raio-X de Pó do Sistema ZIF-8/ Amoxicilina 1 dia (preto), 7 dias (vermelho), ZIF-8 (azul).....	81
Figura 4.45 - Espectros de infravermelho do ácido tereftálico (em preto) e da MOF $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ (em vermelho).	82
Figura 4.46 - Espectros de infravermelho para ZIF-8	84

Figura 4.47 - Espectro de infravermelho para amoxicilina	85
Figura 4.48 - Espectro de infravermelho para gentamicina.....	86
Figura 4.49 - Espectros de infravermelho para gentamicina com $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ em 1 dia (vermelho), 3 dias (azul), 7 dias (verde) e MOF (preto).	87
Figura 4.50 - Espectros de infravermelho para amoxicilina com $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ em 1 dia (vermelho), 3 dias (azul), 7 dias (verde) e MOF (preto).	88
Figura 4.51 - Espectros de infravermelho para líquido sobrenadante liofilizado a partir de amoxicilina com $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ em 1 dia (preto), 3 dias (vermelho) 7 dias (azul).	89
Figura 4.52 - Espectros de infravermelho para sólido formado a partir de amoxicilina com ZIF-8 em 1 dia (vermelho), 3 dias (azul), 7 dias (verde) e MOF (preto).	90
Figura 4.53 - ESI(+)-MS de uma solução aquosa de gentamicina.	92
Figura 4.54 - Esquema 1, proposta de fragmentação dos principais componentes da gentamicina, adaptado de ^{62,61}	93
Figura 4.55 - ESI(+)-MS/MS para m/z 322.	94
Figura 4.56 - Esquema (2) de fragmentação sugerida para m/z 322.....	95
Figura 4.57 - ESI(+)-MS para sólido precipitado do sistema formado por gentamicina e $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ por um período de 3 dias.	95
Figura 4.58 - ESI(+)-MS para sólido precipitado do sistema formado por gentamicina e $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ por um período de 7 dias.	96
Figura 4.59 - ESI(+)-MS para o líquido sobrenadante do sistema formado por gentamicina e $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ por um período de 3 dias.....	96
Figura 4.60 - ESI(+)-MS para o líquido sobrenadante do sistema formado por gentamicina e $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ por um período de 7 dias.....	96
Figura 4.61 - ESI(+)-MS para $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$	97
Figura 4.62 - ESI(+)-MS para o sólido precipitado do sistema formado por gentamicina e ZIF-8 por um período de 3 dias.	98
Figura 4.63 - ESI(+)-MS para o sólido precipitado do sistema formado por gentamicina e ZIF-8 por um período de 7 dias.	98
Figura 4.64 - ESI(+)-MS para o líquido sobrenadante do sistema formado por gentamicina e ZIF-8 por um período de 3 dias.	98
Figura 4.65 - ESI(+)-MS para o líquido sobrenadante do sistema formado por gentamicina e ZIF-8 por um período de 7 dias.	98
Figura 4.66 - ESI(+)-MS para ZIF-8.....	99
Figura 4.67 - ESI(+)-MS para solução aquosa de amoxicilina.	100
Figura 4.68 - Proposta de fragmentação da amoxicilina, adaptado de ^{93,94}	100

Figura 4.69 - ESI(+)-MS/MS para m/z 349.....	101
Figura 4.70 - Esquema de fragmentação sugerida para m/z 349, adaptado de94...	101
Figura 4.71 - ESI(+)-MS para sólido precipitado do sistema formado por amoxicilina e [Zn(BDC)(H ₂ O) ₂] _n por um período de 3 dias.	102
Figura 4.72 - ESI(+)-MS para sólido precipitado do sistema formado por amoxicilina e [Zn(BDC)(H ₂ O) ₂] _n por um período de 7 dias.	102
Figura 4.73 - ESI(+)-MS para o líquido sobrenadante do sistema formado por amoxicilina e [Zn(BDC)(H ₂ O) ₂] _n por um período de 3 dias.....	102
Figura 4.74 - ESI(+)-MS para o líquido sobrenadante do sistema formado por amoxicilina e [Zn(BDC)(H ₂ O) ₂] _n por um período de 7 dias.....	103
Figura 4.75 - ESI(+)-MS/MS para m/z 323.....	103
Figura 4.76 - Esquema de fragmentação sugerido para ácido peniciloico e m/z 323	104
Figura 4.77 - ESI(+)-MS/MS para m/z 340.....	104
Figura 4.78 - Esquema de fragmentação sugerido para m/z 340	105
Figura 4.79 - Proposta de degradação da amoxicilina.	107
Figura 4.80 - ESI(+)-MS para sólido precipitado do sistema formado por amoxicilina e ZIF-8 por um período de 3 dias.....	108
Figura 4.81 - ESI(+)-MS para líquido sobrenadante do sistema formado por amoxicilina e ZIF-8 por um período de 3 dias.	108
Figura 4.82 - ESI(+)-MS para líquido sobrenadante do sistema formado por amoxicilina e ZIF-8 por um período de 7 dias.....	108
Figura 4.83 - Conformero de menor energia para ibuprofeno. Conformação predominante de um total de 108 conformações amostradas para ibuprofeno protonado (a) e desprotonado (b) ao interagir com ZIF-8, respectivamente.....	115
Figura 4.84 - Conformero de menor energia para amoxicilina. Conformação predominante de um total de 108 conformações amostradas para amoxicilina protonada (a), desprotonada (b) e neutra (c) ao interagir com ZIF-8, respectivamente.....	116
Figura 4.85 - Conformação predominante de um total de 108 conformações amostradas para gentamicina protonada (a) desprotonada (b) ao interagir com ZIF-8, respectivamente.....	117
Figura 4.86 - Conformero de menor energia para ibuprofeno. Conformação predominante de um total de 108 conformações amostradas para ibuprofeno protonado (a) desprotonado (b) ao interagir com ZnBDC, respectivamente.....	118
Figura 4.87 - Conformero de menor energia para amoxicilina. Conformação predominante de um total de 108 conformações amostradas para amoxicilina	

protonada (a) desprotonada (b) e neutra (c) ao interagir com ZnBDC, respectivamente..... 119

Figura 4.88 - Conformação predominante de um total de 108 conformações amostradas para gentamicina protonada (a) e desprotonada (b) ao interagir com ZnBDC, respectivamente..... 120

ANEXOS

Figura 1 - Curva de TG (vermelho), DTG (rosa) e DTA (azul) para o sólido formado por amoxicilina e ZIF-8 para com 1 dia de avaliação..... 134

Figura 2 - Curva de TG (vermelho), DTG (rosa) e DTA (azul) para sólido formado por amoxicilina e ZIF-8 com 3 dias de avaliação..... 134

Figura 3 - Curva de TG (vermelho), DTG (rosa) e DTA (azul) para sólido formado por amoxicilina e ZIF-8 com 7 dias de avaliação 135

Figura 4 - Sobreposição de curvas de DTA para sólido formado a partir de ZIF-8 com amoxicilina, 1 dia (vermelho), 3 dias (azul), 7 dias (amarelo). 136

Figura 5 - Estrutura gentamicina..... 137

Figura 6 - Estrutura amoxicilina..... 139

Figura 7 - Estrutura ibuprofeno 141

Figura 8 - Estrutura ZnBDC..... 142

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 3: MATERIAIS E MÉTODOS UTILIZADOS

Tabela 3.1 - Reagentes e solventes utilizados nos experimentos	22
Tabela 3.2 - Nome, fórmula e peso molecular dos fármacos estudados.....	25
Tabela 3.3 - Sistemas estudados	25
Tabela 3.4 - Sistemas avaliado através do docking molecular	35

CAPÍTULO 4: RESULTADOS E DISCUSSÕES

Tabela 4.1 - pH inicial e após 7 dia de contato entre fármacos e MOFs	41
Tabela 4.2 - Análises elementares das amostras	42
Tabela 4.3 - DESCRICAO ¹ Estágios de protonação são protonado (P), deprotonado (NP) e neutro (N). O estado protonado corresponde ao pH ácido, deprotonado ao pH básico, e o ultimo ao pH neutro. ² Conformação de ocorrência predominante em todas as amostras estudadas, ³ Energia de ligação corresponde à energia do confôrmero de menor energia dentro de um dado <i>cluster</i> . *O docking molecular da gentamicina não produziu conformações que interajam com as MOFs avaliadas, portanto não apresentado conformação de ligação nas MOFs.	114

ANEXOS

Tabela 1 - Cargas parciais para gentamicina deprotonada e protonada, respectivamente.....	139
Tabela 2 - Cargas parciais para amoxicilina neutra, protonada e deprotonada, respectivamente.....	140
Tabela 3 - Cargas parciais para ibuprofeno deprotonado e protonado, respectivamente.....	142
Tabela 4 - Calculo das cargas parciais para estrutura da MOF.....	144

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS	III
RESUMO.....	VI
ABSTRACT	VII
LISTA DE FIGURAS	VIII
LISTA DE TABELAS	XIV
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	XVIII
1 INTRODUÇÃO.....	2
1.1 Estrutura e Síntese.....	2
1.2 MOFs Estudadas.....	6
1.2.1 $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ (ZnBDC)	6
1.2.2 Zeolitic imidazolate número 8 (ZIF-8).....	7
1.3 O Processo de Adsorção.....	8
1.4 MOFs para a remoção-degradação de fármacos em sistemas aquíferos	10
1.4.1 Antibióticos de amplo uso	12
1.4.1.1 Amoxicilina.....	13
1.4.1.2 Gentamicina	15
1.5 Natureza das interações entre fármacos e MOFs	16
2 OBJETIVOS.....	20
3 MATERIAIS E MÉTODOS	22
3.1 Reagentes utilizados	22
3.2 Sínteses	22
3.2.1 Síntese de Na_2BDC	22
3.2.2 Síntese da MOF $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$	22
3.2.3 ZIF-8.....	24
3.3 Métodos para avaliação de interações entre fármacos e MOFs.....	24
3.3.1 Sistemas avaliados	24
3.3.2 Caracterização experimental dos sistemas fármacos-MOFs	25
3.3.2.1 Espectroscopia de Infravermelho	26
3.3.2.2 Análise elementar	26
3.3.2.3 Microscopia eletrônica de varredura	26
3.3.2.4 Espectroscopia de absorção UV-VIS	27
3.3.2.5 Análise térmica.....	27

3.3.2.6	Difratometria de raios-X	27
3.3.2.7	Espectrometria de Massas	27
3.3.3	Caracterização computacional das interações entre fármacos-MOFs	28
3.3.3.1	Teoria do docking molecular	28
3.3.3.2	Procedimento computacional	32
3.3.4	Procedimento metodológico	35
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	38
4.1	Sínteses e sistemas avaliados	38
4.1.1	Aspecto visual dos sistemas avaliados.	38
4.2	Análise elementar	41
4.3	Microscopia Eletrônica de Varredura.....	43
4.4	Absorção eletrônica na região do ultra-violeta visível.....	48
4.4.1	Sistema Amoxicilina ZnBDC	49
4.4.2	Sistema Amoxicilina- ZIF-8	50
4.5	Análise Termogravimétrica	51
4.5.1	ZnBDC	51
4.5.2	ZIF-8.....	53
4.5.3	AMOXICILINA	53
4.5.3.1	Amoxicilina e ZnBDC	54
4.5.4	GENTAMICINA E ZnBDC	62
4.6	Análise Térmica Diferencial	67
4.6.1	ZnBDC	67
4.6.2	ZIF-8.....	68
4.6.3	GENTAMICINA	68
4.6.4	AMOXICILINA	69
4.6.5	GENTAMICINA E ZnBDC	70
4.6.6	AMOXICILINA E ZnBDC	73
4.7	Difratometria de Raios-X	77
4.7.1	ZnBDC	77
4.7.2	ZnBDC e Amoxicilina	78
4.7.3	ZIF-8.....	79
4.7.4	Amoxicilina e ZIF-8.....	80
4.8	Espectroscopia de Infravermelho	81

4.8.1	Ácido tereftálico e ZnBDC	81
4.8.2	ZIF-8.....	83
4.8.3	Amoxicilina	84
4.8.4	Gentamicina	85
4.8.5	Gentamicina e ZnBDC	86
4.8.6	Amoxicilina e ZnBDC	87
4.8.7	Amoxicilina e ZIF-8.....	89
4.9	Espectrometria de Massas	91
4.9.1	Gentamicina	91
4.9.2	Gentamicina e ZnBDC	95
4.9.3	Gentamicina e ZIF-8.....	97
4.9.4	Amoxicilina	99
4.9.5	Amoxicilina e ZnBDC	101
4.9.6	Amoxicilina e ZIF-8.....	107
4.10	Docking Molecular	112
5	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	122
5.1	Conclusões.....	122
5.2	Perspectivas	123
6	REFERÊNCIAS	125
7	ANEXOS.....	132

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1D	Uma dimensão
2D	Duas dimensões
3D	Três dimensões
H ₂ O	Água
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance (do inglês “high-performance liquid chromatography”)
IV	Infravermelho
KBr	Brometo de Potássio
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
MOF	<i>Metal Organic Framework</i>
	MIL Do inglês “materials Institute Lavoisier”
	UV Ultra-Violeta
IRMOF	MOF isorecticular
BDC	1,4-benzenedicarboxylate
TGA	Análise termogravimétrica
DTG	Derivada da curva termogravimétrica
DTA	Análise térmica diferencial
NA ₂ BDC	Sal dissódico do ácido tereftálico
LOEC	Concentração mínima, indicando toxicidade (do inglês “lowest observed effect concentration”)
EC ₅₀	Concentração que atenua a mobilidade de 50% da população exposta, em um tempo definido (do inglês “effective concentration”)
NOEC	concentração onde o efeito tóxico não é observado (do inglês “no observed effect concentration”)

CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Estrutura e Síntese

Metal Organic Frameworks – MOFs representam uma classe de materiais porosos e cristalinos, os quais são obtidos por auto-organização ao combinar-se ligantes orgânicos com íons metálicos^{1,2,3,4}. Estes materiais possuem um íon metálico coordenado a ligantes orgânicos^{5,6,7,8}, onde observa-se um padrão de repetição entre as ligações formadas pelos ligantes orgânicos e íons metálicos, resultando em uma rede polimérica (Figura 1.1). Estas redes cristalinas podem gerar um material “que cresce” em uma, duas ou três dimensões^{9,10,11} (Figura 1.2).

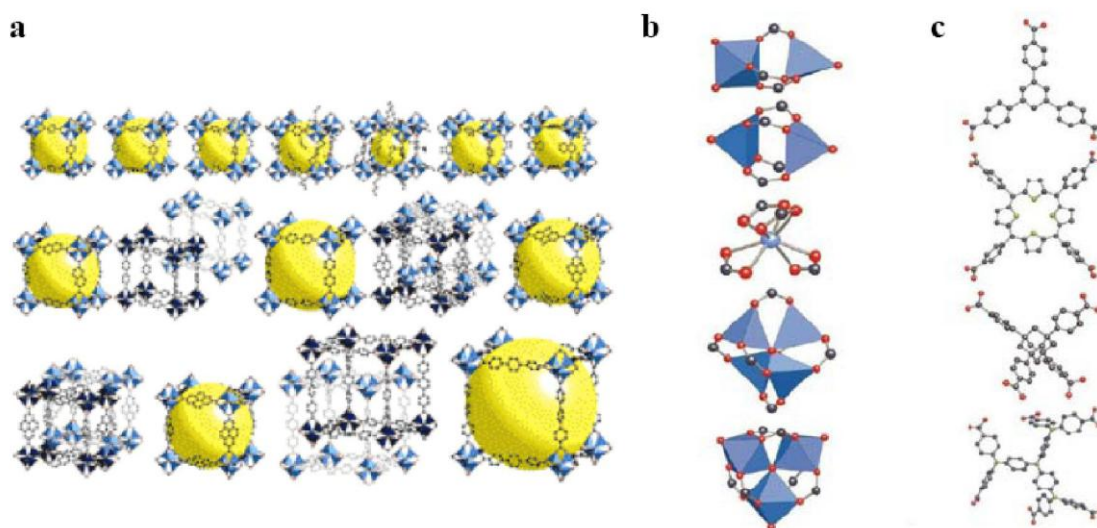


Figura 1.1 - (a) MOF, (b) Cluster inorgânico e (c) Ligante orgânico, (YAGUI et al., 2003).

Essa classe de materiais tem sido denominada de metal-organic framework (MOFs), polímeros de coordenação, materiais híbridos orgânicos-inorgânicos^{3,4} e etc. De acordo com a nomenclatura adotada é possível observar uma conotação particular, onde pode ser observado um esforço para a diferenciação para esses termos na literatura¹².

De acordo com os trabalhos publicados na literatura não há um consenso sobre a nomenclatura correta a ser utilizada. Para Biradha, Ramanan e Vittal (2009)¹², MOFs são compostos cristalinos constituídos de íons metálicos ou *clusters* coordenados frequentemente a moléculas orgânicas rígidas que formam estruturas uni, bi ou tridimensionais porosas, enquanto que Yagui e co-autores⁸ adota desde

1995 o termo Metal Organic Framework e considera o termo polímero de coordenação “nebuloso” em virtude do termo informar apenas a coordenação do metal com o ligante formando a rede polimérica⁵.

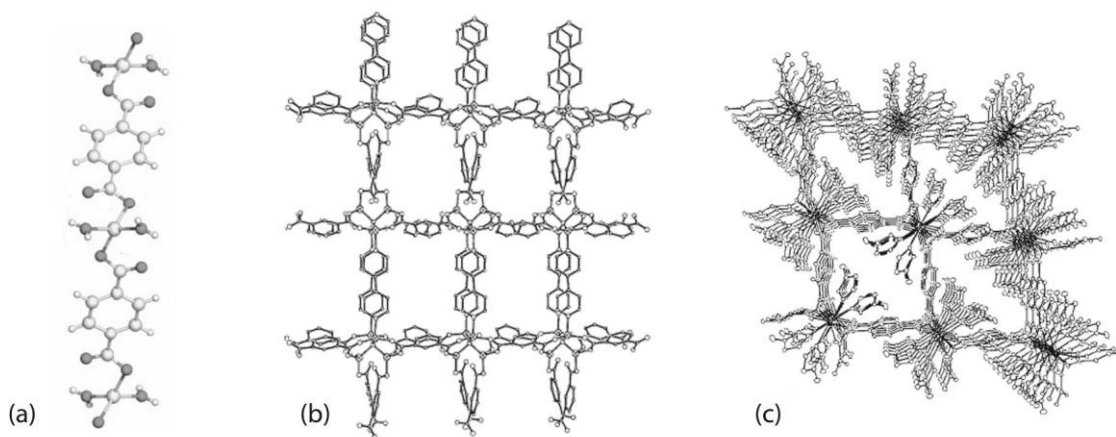


Figura 1.2 - Estruturas das MOFs (a) 1d, (b) 2d e (c) 3d.

Para um sólido ser classificado como MOF, ele deve apresentar alguns atributos, como forte ligação fornecendo robustez para a estrutura a partir das conexões entre ligantes orgânicos e íons metálicos, estrutura geométrica bem definida, bem como a necessidade de uma alta cristalinidade⁵. Em geral, MOFs são insolúveis ou degradam-se quando dissolvidos¹³ por apresentarem fracas interações com o solvente devido ao caráter neutro destes complexos resultante da coexistência de grupos de natureza química hidrofílica e hidrófoba.¹⁴ A geometria apresentada pelas MOFs depende da forma com que os blocos de construção ou “building units” (ligantes orgânicos, moléculas do solvente, íons metálicos e contra-íons) estão conectados entre si. A forma da coordenação do íon metálico ao ligante orgânico (número de coordenação do metal podendo ser 2, 3, 4 ou maior que 4), bem como a conexão entre os demais blocos é responsável pela formação de MOFs em dimensões: uni-, bi- ou tridimensional¹³.

MOFs com diferentes níveis de porosidade¹⁵ podem ser obtidas através da simples troca do ligante orgânico em uma série de MOFs com mesma topologia. Um exemplo é a serie de MOFs isoreticulares ou IRMOFs obtidas através da variação de ligantes constituídos por diferentes grupos funcionais com topologia cúbica, resultando em estruturas com diferentes porosidades devido ao aumento do espaço

entre os vértices da rede via o uso de ligantes com cadeia lineares maiores (Figura 1.3).^{5,16}

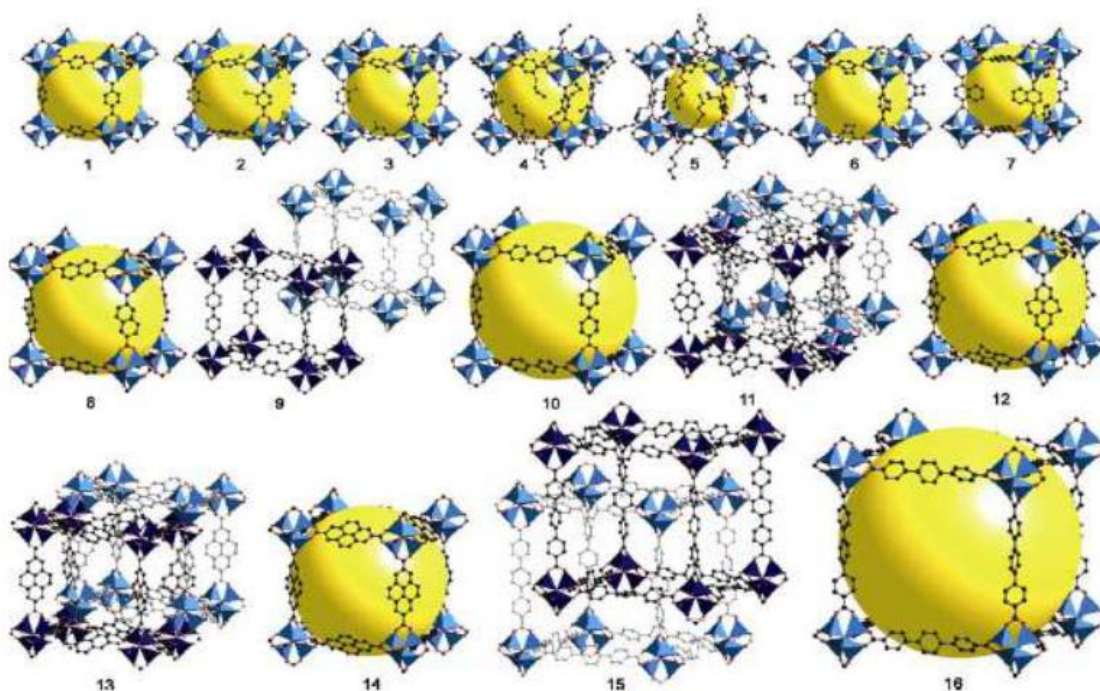


Figura 1.3 - Série de MOFs isoreticulares, (ROWSELL & YAGHI, 2004).

As propriedades das MOFs resultam, em parte, da forma com que o ligante orgânico se coordena ao íon metálico. Novas propriedades para uma dada MOF podem ser obtidas através de alterações no ligante obtido por diferentes rotas sintéticas. Logo, para cada ligante orgânico ter-se-ia uma unidade inorgânica específica, resultando em inúmeras combinações, com propriedades intrínsecas¹⁷. De acordo com o ligante escolhido é possível obter-se materiais com forma e tamanho de poro diferenciado¹³, resultando em materiais com grande área, volume superficial e estabilidade térmica^{13,18}. A grande diversidade de materiais resultantes possibilita aplicações promissoras para as MOFs em armazenamento, separação e sorção de gases¹⁹, catálise^{20,21}, liberação de fármacos^{22,23}, agentes de contraste para imagens biológicas²⁴, e fases estacionárias para cromatografia²⁵.

A síntese e caracterização de MOFs constituem uma área de interface entre a química de coordenação e a ciência de materiais². A obtenção desses materiais pode ser feita através da síntese solvotermal, dentre as quais temos a síntese hidrotermal. Neste processo, o solvente é a água, a qual propicia alterações

estruturais do material a ser formado, acompanhadas ou não de reação com o solvente^{8,26}, em um ambiente de alta temperatura e pressão. Uma importante limitação deste procedimento é a necessidade de dias ou semanas para a ocorrência do processo de cristalização¹⁸. Como alternativa à esta limitação, a síntese em fornos de micro-ondas possibilita uma elevada redução do tempo reacional¹⁸.

Os métodos atualmente utilizados para a síntese de MOFs (solvotermal, evaporação, difusão, micro-ondas e ultrassom) seguem um mesmo princípio^{13,27}, o qual consiste na reação entre um ligante orgânico e um íon metálico com mais de um sítio livre², originando estruturas “que crescem” uma, duas ou três dimensões¹⁴ (Figura 1.4).

A síntese hidrotermal assistida por micro-ondas tem sido estudada para síntese de moléculas orgânicas, materiais inorgânicos, nanopartículas e MOFs^{28,17}. Esta modalidade de síntese é fundamentada no uso de micro-ondas, *i.e.* radiação eletromagnética situada entre a região do infravermelho e das ondas de rádio no espectro eletromagnético, como fonte de calor para condução da reação. O calor é produzido por dois processos. O primeiro é chamado de rotação de dipolo, relacionado ao alinhamento das moléculas com o campo elétrico aplicado, sendo necessário que as moléculas possuam dipolos permanentes ou induzidos. A energia absorvida para a orientação é dissipada na forma de calor durante a remoção do campo, fazendo com que as moléculas voltem a um estado desordenado. O segundo processo é chamado de condução iônica, no qual o calor é gerado através de perdas por fricção, que acontecem através da migração de íons dissolvidos quando sob a ação de um campo eletromagnético. Estas perdas dependem do tamanho, carga e condutividade dos íons dissolvidos assim como da interação destes últimos com o solvente²⁸.

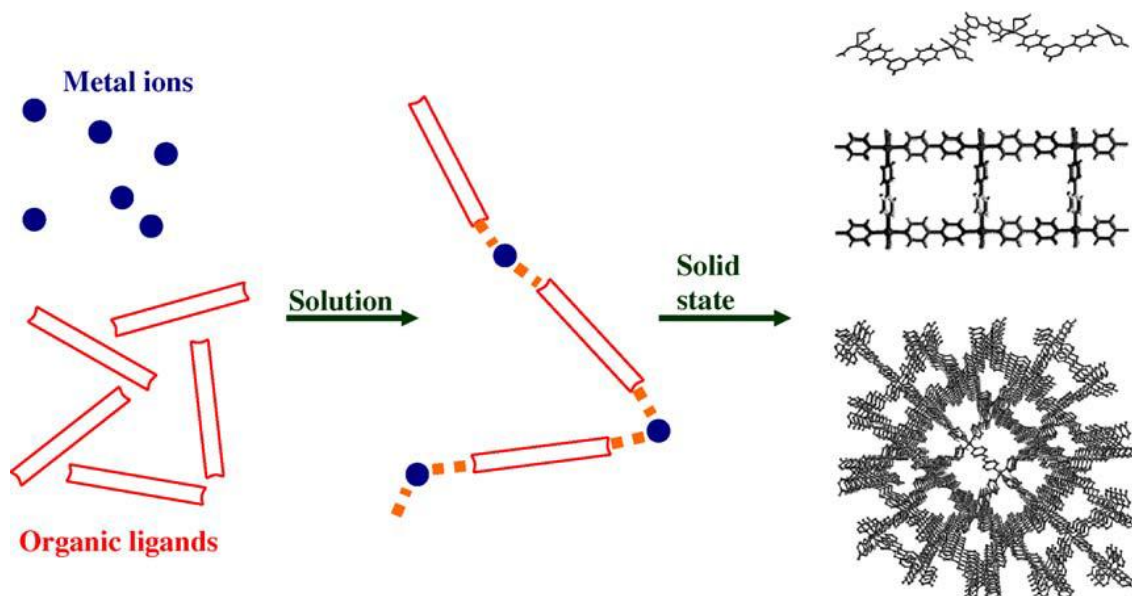


Figura 1.4 - Obtenção de MOFs, (ROBIN & FROMM, 2006).

Através da síntese hidrotermal assistida por micro-ondas é possível conseguir a cristalização de materiais em curto espaço de tempo com uma nucleação homogênea.^{18,29}

1.2 MOFs Estudadas

Neste trabalho de dissertação serão estudadas as MOFs $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ e ZIF-8, com suas sínteses já consagradas, como agentes de remoção e degradação de fármacos em ambientes aquíferos. Assim como estabelecer os modos de ligação entre os fármacos e as MOFs.

1.2.1 $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ (ZnBDC)

O polímero de coordenação ZnBDC é constituído por íons Zn^{2+} ligados a dois resíduos de benzenodicarboxilato através dos átomos O(1) e O(1)[#] formando uma estrutura linear, apresentando um tetraedro distorcido para a coordenação do metal com distâncias de ligação iguais a Zn–O(1) 2,005(15) Å e Zn–O(2) 2,550(16) Å, sugerindo uma interação significativa entre Zn^{2+} e O(1), o ligante benzenodicarboxilato adota o modo de coordenação bimonodentado (*syn-anti*) conectando dois Zn^{2+} adjacentes, formando uma cadeia 1D em *zig-zag* ao longo do plano cristalográfico *ac*.^{17,30} (Figura 1.5)

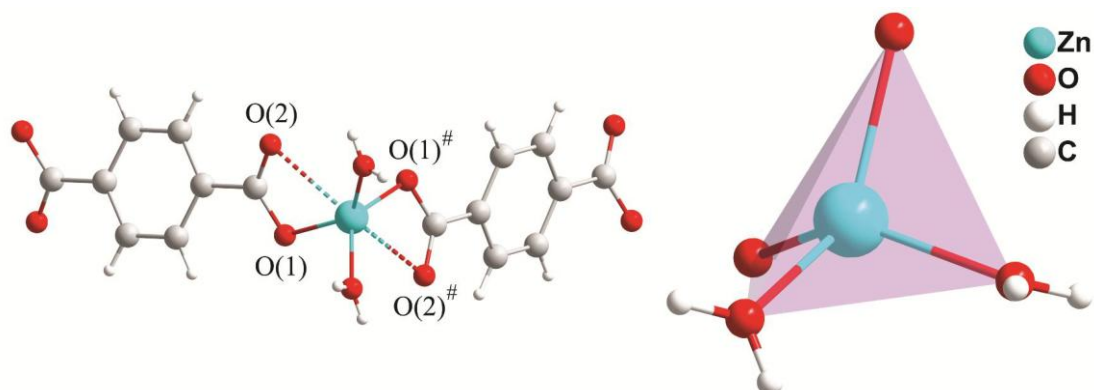


Figura 1.5 - Estrutura da ZnBDC e seu poliedro de coordenação, (WANDERLEY et al., 2011)

A estrutura tridimensional do cristal é formada pela sobreposição das cadeias poliméricas 1D através de empacotamentos π - π (Figura 1.6) e uma série de ligações de hidrogênio envolvendo moléculas de água coordenada ao metal e átomos de oxigênio O(2).^{30,17}

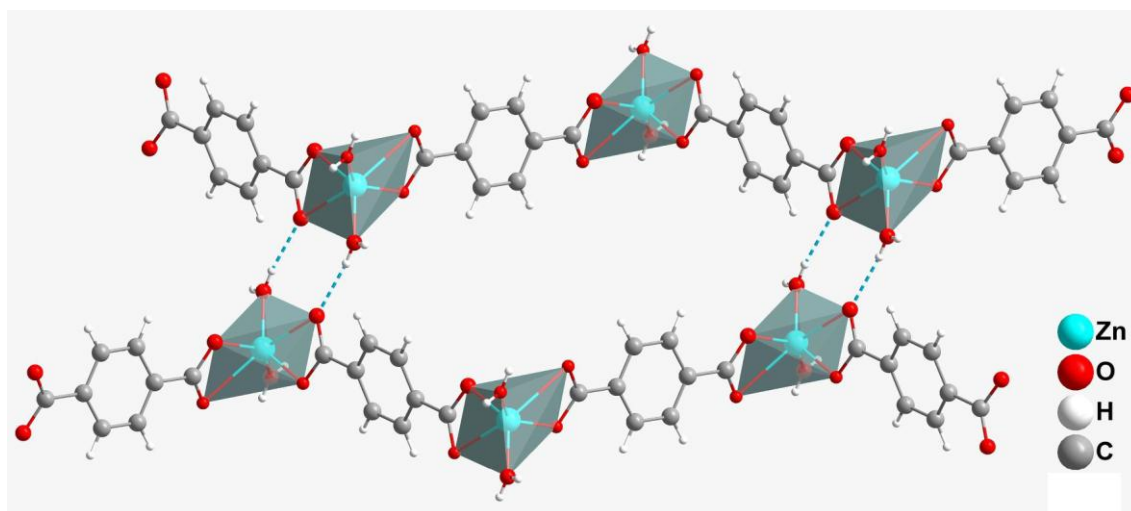


Figura 1.6 - Ligações de hidrogênio entre as cadeias poliméricas da ZnBDC, (WANDERLEY et al., 2011)

1.2.2 Zeolitic imidazolate número 8 (ZIF-8)

Zeolitic Imidazolate Frameworks são uma subclasse de MOFs com poros e estrutura química definida³¹. As ZIFs possuem estabilidade e estrutura química semelhantes às apresentadas pelas zeolitas, suas estruturas são baseadas em metais coordenados a imidazolatos³². A estrutura da Zeolitic imidazolate numero 8 é apresentada na figura 1.7. O anel imidazol coordena-se ao íon Zn^{2+} através dos átomos N nas posições 1,3 do anel, formando um ângulo de 145° entre o metal-

ligante-metal. Exibindo uma abertura de poro com 3,4 Angstroms e um diâmetro da cavidade igual a 11,1 angstroms.

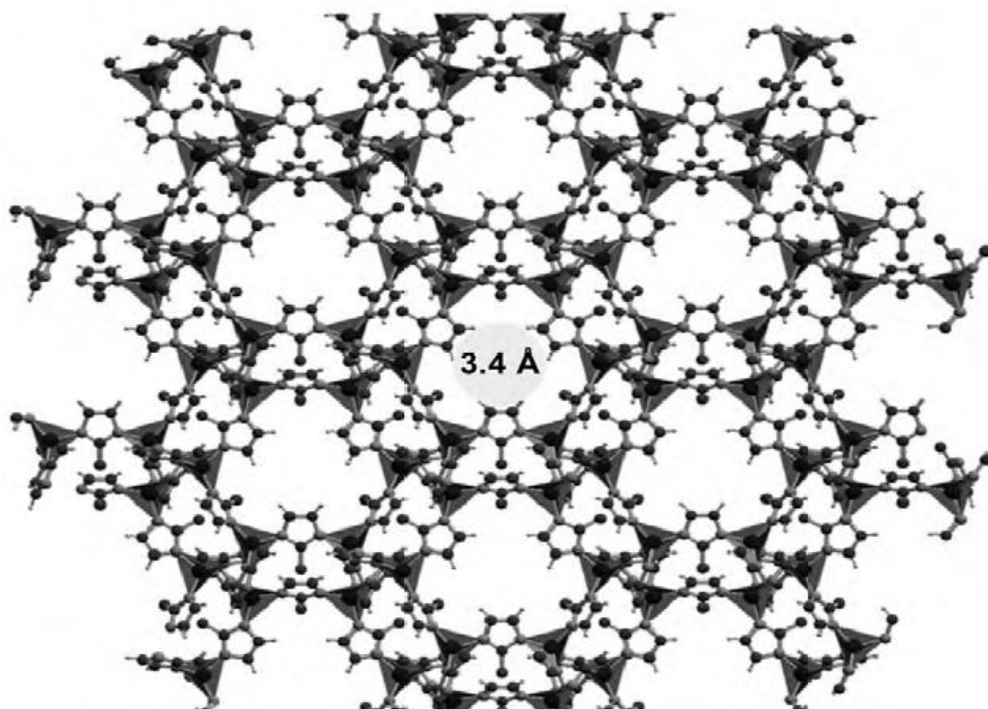


Figura 1.7 - Estrutura supramolecular da ZIF-8, (ORDOÑEZ et al., 2010)

1.3 O Processo de Adsorção

Adsorção é um processo físico-químico no qual certos componentes de uma fase fluida são transferidos (adsorvidos) para a superfície de um sólido. O adsorvato é a substância a ser adsorvida, enquanto o adsorvente é na maioria das vezes um sólido que mantém o soluto em sua superfície através de forças físicas³³. Ao se colocar adsorvente e adsorvato em contato, ocorre a difusão do soluto por meio de difusão da fase fluida para a interface fluido-adsorvente. Devido ao perfil de distribuição do adsorvato entre o fluido e a superfície do adsorvente, ao atingir a superfície, o soluto difunde-se através dos poros do adsorvente sendo então adsorvido pelos sítios ativos. A capacidade de adsorção do soluto está intimamente ligada a área superficial disponível bem como a dimensão da molécula a ser adsorvida.

A adsorção pode ser física ou química. A adsorção física ocorre quando as forças intermoleculares entre as moléculas do adsorvato e adsorvente são maiores que as forças atrativas entre as moléculas do adsorvato. O ganho energético corresponde a uma interação do tipo de van der Waals e interações eletrostáticas de polarização, sendo essas interações reversíveis podendo o adsorvente ser regenerado para posterior re-utilização. A adsorção é um processo espontâneo com diminuição da energia superficial do sistema e uma energia livre de Gibbs (ΔG) negativa. No entanto, o processo de adsorção resulta em uma diminuição no número dos graus de liberdade do sistema em virtude das moléculas do adsorvato deslocarem-se somente pela superfície do adsorvente (variação de entropia menor do que zero). Assim, com base na equação de energia livre, $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$, é possível chegar a conclusão que a adsorção é um processo exotérmico.^{34,104}

A adsorção química resulta de interações nas quais ocorre o compartilhamento e transferência de elétrons entre as moléculas do fluido e o adsorvente, equivalente à formação de ligações químicas entre adsorvente e adsorvato, e resultando em uma modificação de carga da molécula adsorvida. A adsorção química é praticamente irreversível com calor de adsorção na ordem de grandeza do calor de reação.¹⁰⁵ Neste processo, a variação de entalpia é positiva, indicativa de evento endotérmico, na qual um aumento de temperatura favorece a adsorção³³.

Características intrínsecas das MOFs como o modo de ligação metal-ligante, ligações de hidrogênio, empilhamentos π - π , forma, e tamanho das cavidades responsáveis pela alta área superficial, funcionalidade, fazem com que MOFs sejam bons candidatos para aplicações relacionadas à adsorção.^{34,35,17,36}

Um aspecto relevante para o processo de adsorção é o pH da solução que pode afetar os estados de protonação do sistema e portanto as interações entre adsorvato e adsorvente. Recentemente, Haque e colaboradores propuseram a utilização de MOFs como novos adsorventes de corantes. Eles utilizaram MOF de cromo (MIL-101 e MIL-53) como agente adsorvente do corante alaranjado de metila para remoção do mesmo em solução aquosa. O alaranjado de metila apresenta característica aniônica. Durante a execução deste trabalho foi observado que a capacidade de adsorção do corante nas MOFs é influenciada pelo tamanho do poro

das mesmas, sendo possível observar que a adsorção foi maior na MOF MIL-101, devido a mesma apresentar maior tamanho de poro, foi possível observar também que a adsorção do corante está relacionada ao pH do meio. De fato, a capacidade de adsorção da MOF MIL-101 protonada diminui com o aumento do pH da solução, sugerindo que a adsorção do alaranjado de metila é majoritariamente governado por interações eletrostáticas entre o corante aniônico e a MOF catiônica.³⁵

Recentemente foi também demonstrado a adsorção dos corantes alaranjado de metila e azul de metileno, os quais apresentam características aniônicas e catiônicas respectivamente, à MOF-235, sendo possível verificar a adsorção de ambos os corantes à MOF. Embora estes resultados pareçam conflitantes, o caráter predominantemente eletrostático destas interações foi confirmado ao aumentar-se o pH da solução e observar-se o aumento da adsorção para o azul de metileno. Portanto, ao aumentar-se o pH, uma fração da MOF sofre desprotonação, a qual confere um aumento do seu caráter negativo, aumentando-se a interação com o corante catiônico. Contrariamente, a diminuição do pH resulta na protonação de uma fração da MOF e no aumento da fração adsorvida do alaranjado de metila com característica aniônica. Portanto, estes estudos revelam que as interações eletrostáticas são as principais forças atuando na adsorção destes corantes à MOF-235. Os autores do trabalho não descartam a possibilidade de interações do tipo empacotamento entre MOF e corantes, anunciando a necessidade de maiores estudos para se averiguar o mecanismo de adsorção dos corantes na MOF.³⁶

1.4 MOFs para a remoção-degradação de fármacos em sistemas aquíferos

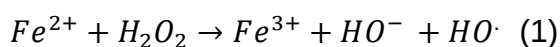
O crescimento populacional é responsável por um aumento contínuo no consumo de fármacos. A inexistência de procedimentos efetivos para a neutralização destes compostos bioativos anteriormente ao seu despejo em sistemas aquíferos públicos torna os danos à saúde pública e aos recursos ambientais um sério problema^{37,38}. Os fármacos utilizados com fins terapêuticos são excretados como metabólitos, hidrolisados ou na sua forma original³⁹. A taxa de excreção da forma inalterada do fármaco depende do indivíduo e da dose utilizada, mas em geral 40 a 90% da quantidade administrada é excretada na forma original em esgotos domésticos que têm como destino final os recursos hídricos^{40,41}. Agravando a situação, indústrias farmacêuticas frequentemente descartam seus

resíduos sem tratamento adequado dos mesmos⁴². Moléculas de fármacos ao serem descartadas em rios e lagos podem não virem a ser metabolizadas, ocasionando a permanência desses compostos por um longo tempo, podendo entrar em contato com humanos e animais sucessiva vezes. Um exemplo é o clofibrato, metabolito dos antilipêmicos clofibrato e etofibrato, encontrado em concentração de μL^{-1} em estações de tratamento de esgoto nos Estados Unidos⁴² cujo tempo de vida em águas ambientais persistiu por 21 anos após a suspensão de sua comercialização. A presença dessas substâncias mesmo em concentrações na faixa de $\mu\text{g L}^{-1}$ a ng L^{-1} é preocupante em virtude de potenciais danos à vida além da modificação do equilíbrio natural dos sistemas aquáticos.

Os métodos empregados atualmente em estações de tratamento de esgoto e água mostram-se inadequados para a remoção desses compostos. Desbrow e colaboradores⁴³ observaram que estrogênios naturais estão presentes em efluentes de estações de tratamento de esgoto de países como Alemanha, Suécia e Reino Unido. Uma solução eficiente para a questão da contaminação de sistemas aquáticos por fármacos requer novas tecnologias capazes de remover ou degradar tais moléculas. Os processos comumente utilizados para tratamento de águas são: filtração, flotação, cloração, métodos biológicos, adsorção e processos oxidativos avançados. Esses últimos produzem radicais hidroxilas altamente oxidantes e com pouca seletividade degradando uma grande variedade de compostos orgânicos e resultando na mineralização destes⁴⁴ para produzir CO_2 e H_2O . Os processos oxidativos (e.g. ozonização, Fenton, Foto-Fenton, e fotocatalise) apresentam-se bastante promissores para remoção de micropoluentes em sistemas aquosos⁴⁵.

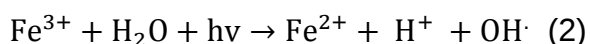
A seguir será apresentado uma breve discussão sobre o processo fenton e foto-fenton.

No processo fenton o radical hidroxila é formado a partir da decomposição do H_2O_2 , em meio ácido, na presença de íons Fe^{2+} , de acordo com o apresentado na equação 1.^{46,42}

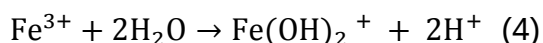
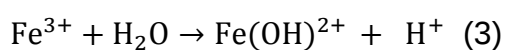


Os radicais hidroxilas oxidam de forma não seletiva os compostos orgânicos, produzindo intermediários resistentes a posteriores oxidações, em virtude das

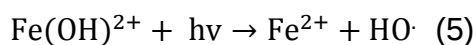
complexações entre os intermediários com os íons Fe^{3+} e as diversas reações competitivas que podem vir a ocorrer com os radicais hidroxilas. Em solução aquosa íons Fe^{3+} existem na forma de complexos, e por sua vez a irradiação destes complexos com radiação na faixa do ultra-violeta visível promove a redução do Fe^{3+} a Fe^{2+} , de acordo com o apresentado na equação 2.



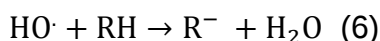
Como citado anteriormente, os íons Fe^{3+} em solução aquosa formam complexos⁴⁷, de acordo com o observado nas equações 3 e 4.



Com isso a combinação do processo fenton com a irradiação promove o aumento da oxidação, pois regenera o íon Fe^{2+} , além de promover a formação de novos radicais hidroxilas, de acordo com o apresentado na equação 5.^{47,42}



Os novos radicais formados a partir da regeneração do Fe^{2+} seguem oxidando os compostos orgânicos⁴⁸. De acordo com o apresentado na equação 6.



1.4.1 Antibióticos de amplo uso

Antibióticos constituem uma das classes de fármacos mais amplamente utilizadas mundialmente, no entanto, terapias para o tratamento de infecções bacterianas baseadas no uso de antibióticos têm se tornado cada vez mais inefetivas, devido ao crescente aumento da resistência bacteriana pelo uso indiscriminado destes fármacos. A amoxicilina e a gentamicina são dois dos antibióticos mais administrados no combate a infecções causadas por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.

Andreozzi e colaboradores realizaram ensaios de toxicidade para a amoxicilina em algas na faixa de concentração de 50 ng L^{-1} a 50 mg L^{-1} , indicando

toxicidade para *Cyanophyta Synechococcus leopolensis*, apresentando NOEC igual a $0,78 \mu\text{g L}^{-1}$, LOEC igual a $1,56 \mu\text{g L}^{-1}$ e EC_{50} igual a $2,22 \mu\text{g L}^{-1}$, onde NOEC é a concentração onde não se observa efeito danoso, LOEC é a concentração mínima indicadora de toxicidade e EC_{50} a concentração que afeta 50% da população exposta.⁴⁹

Para a gentamicina um estudo realizado em plantas de tratamento de esgoto, situado em Portugal, identificou que bactérias *Klebsiella pneumoniae*, isoladas a partir de águas provenientes da estação de tratamento apresentam resistência a gentamicina.⁵⁰

1.4.1.1 Amoxicilina

A amoxicilina é um antibiótico β -lactâmico pertencente ao grupo das penicilinas com um moderado espectro de ação para bactérias Gram-positivas e Gram-negativas e atividade de inibição da síntese da parede celular bacteriana⁵¹. De acordo com a estrutura da amoxicilina apresentada na figura 1.8, a molécula da amoxicilina possui o anel β -lactâmico, responsável pela atividade antibiótica do fármaco, e ligado a ele o anel tiazolidínico.⁵²

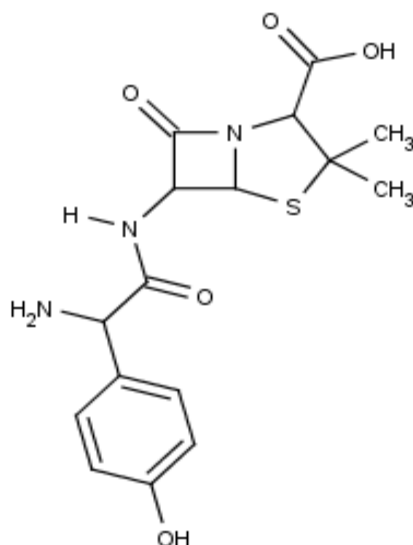


Figura 1.8 - Estrutura da amoxicilina

A amoxicilina tem sido empregada com sucesso para erradicação de *Helicobacter pylori*, bactéria gram-negativa do estômago, a qual está relacionada a gastrite, úlcera e câncer de estômago. O tratamento mais eficiente para combater este microorganismo é a terapia tripla utilizando um inibidor da bomba de próton como a ranitidina combinada com claritromicina e amoxicilina.^{53,54}

Há relatos de que em determinadas situações a concentração de amoxicilina encontrada em efluentes supera a concentração máxima do plasma em indivíduos sob tratamento, atingindo valores superiores a concentração media letal (LC₅₀) de microorganismos e vegetais.⁵⁵ Em amostras de águas superficiais dos Estados Unidos foi possível encontrar uma concentração de amoxicilina na faixa de 10 ngL⁻¹⁵⁶, enquanto que na Itália estes valores estão na ordem de 0,013 µg L⁻¹ em esgotos brutos.⁵⁷

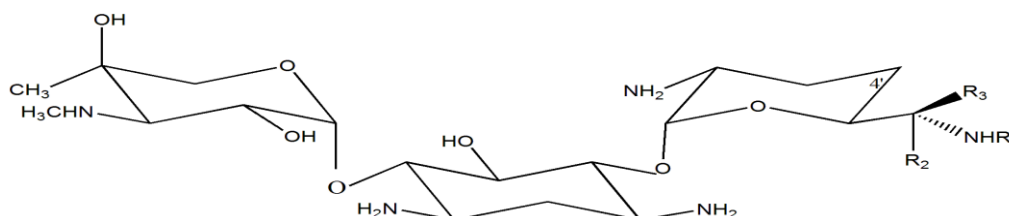
Em amostras de águas de resíduos hospitalares na Alemanha foi possível detectar valores na faixa de 0,4 a 7,6 µg L⁻¹.⁵⁸

Claramente, há uma necessidade latente de estudos referentes à remoção e/ou degradação de antibióticos de uso comum como amoxicilina devido ao risco de aumento da resistência bacteriana à estas drogas.⁴⁹ Além disso, o bioacúmulo de

pequenas quantidades de antibióticos pode ser tóxico a médio e longo prazo para humanos e animais.⁴⁹

1.4.1.2 Gentamicina

A gentamicina é um antibiótico aminoglicosídeo obtido a partir de bactéria Gram-positiva *Micromonospora purpurea*⁵⁹, e utilizado para o tratamento de infecções causadas por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.^{59,60} Os antibióticos aminoglicosídeos apresentam como característica dois ou mais aminoaçúcares unidos por ligação glicosídica a um aminociclitol. A gentamicina possui dois aminoaçúcares ligados ao 2-desoxiestreptamina. A gentamicina é considerada uma mistura formada principalmente pelas gentamicinas C₁, C_{1a}, C₂, C_{2a}^{61,62} e em menor proporção gentamicina C_{2b}⁶¹. A estrutura para esses componentes são apresentadas na figura 1.9. A gentamicina possui caráter básico, alta solubilidade em água, ausência de absorção por radiação na região do ultra-violeta visível em virtude da ausência de grupos cromóforos.⁵⁹



Componente	R1	R2	R3
Gentamicina C ₁	CH ₃	CH ₃	H
Gentamicina C _{1a}	H	H	H
Gentamicina C ₂	H	CH ₃	H
Gentamicina C _{2a}	H	H	CH ₃
Gentamicina C _{2b}	CH ₃	H	H

Figura 1.9 - Estrutura química dos principais componentes da gentamicina

1.5 Natureza das interações entre fármacos e MOFs

Horcajada e colaboradores²³ propuseram a utilização das MOFs de cromo MIL-100 e MIL-101, como um novo carreador para o fármaco ibuprofeno, onde foi observado que a adsorção do fármaco devia-se em parte a porosidade da MOF. O ibuprofeno adota um comportamento de um ânion, interagindo eletrostaticamente com as moléculas de água ligadas ao cromo, evidenciando a interação eletrostática como fundamental para a incorporação do fármaco na MOF.

Haque e colaboradores³⁵ propuseram que parte das interações responsáveis pela adsorção do alaranjado de metila imerso em solução aquosa nas MOFs MIL-53 e MIL-101, seria de natureza eletrostática, verificando também que a capacidade de adsorção da MOF MIL-101 protonada diminui com o aumento do pH, fato este provavelmente devido à natureza aniônica do corante que diminui sua interação com a MOF com o aumento do pH devido à desprotonação da mesma. O mesmo grupo encontrou resultados similares para adsorção do azul de metileno e alaranjado de metila na MOF-235, confirmando influência do pH na adsorção dos corantes. Eles ressaltam que maiores estudos necessitam ser realizados para se desvendar o real mecanismo de adsorção dos corantes nas MOFs, eles também não descartam o empacotamento π - π , como um dos responsáveis pela interação entre MOF e corantes, deixando a questão em aberto.

Lin e colaboradores ressaltam a necessidade de MOFs com poros hidrofóbicos para encapsularem drogas que apresentem uma baixa solubilidade em água, assim como MOFs podem vir a ser utilizadas para encapsularem drogas que possuam cargas opostas das suas⁶³.

Ao se propor a utilização de MOFs como sistemas carreadores de fármacos, observa-se na literatura a presença de discussões a respeito de como os fármacos interagem com as MOFs resultando na adsorção, incorporação ou encapsulação de tais moléculas nas MOFs. No entanto, mesmo após a utilização de técnicas experimentais que confirmem esses fenômenos, uma reflexão maior ainda é presente entre os pesquisadores, sobre como ocorre tal processo, qual ou quais fatores são fundamentais no processo de adsorção, incorporação e encapsulação de fármacos em MOFs. De acordo com a literatura a solução para tal questionamento

pode vir a ser respondida a partir da caracterização das interações moleculares estabelecidas entre fármacos e MOFs.

Estabelecendo-se dessa forma uma visão ao nível microscópico da natureza dessas interações, algumas proposições já são feitas a respeito dessa situação, como por exemplo a necessidade de complementaridade eletrostática, entre MOF e fármacos, discutida acima, como um agente facilitador da incorporação da droga em MOFs, levanta-se ainda a formação de interações do tipo empilhamento π - π como outra interação responsável pelo processo de adsorção do fármaco.

Horcajada²² sustenta que a natureza do solvente também é um fator preponderante na adsorção do fármaco, tendo encontrado que a adsorção do ibuprofeno na MOF MIL-53, aumenta quando se utiliza hexano (apolar) em vez de etanol (polar). Ressaltando ainda que a presença de determinado metal não influencia muito na quantidade de fármaco adsorvida. O detalhamento de tais interações é importante para esclarecer o fenômeno em nível microscópico, mas também por ser uma poderosa ferramenta para se explicar o teor de fármacos adsorvidos nas MOFs, assim como esclarecer a cinética de liberação dos fármacos adsorvidos, encapsulados e ou incorporados nas MOFs, tendo em consideração que fármacos que apresentem interações menos efetivas com MOFs, acabam tendo uma liberação mais rápida do que fármacos que possuam interações mais fortes.

Alguns estudos foram realizados envolvendo a aplicação do docking molecular em receptores artificiais como o docking de ligantes em derivados da ciclodextrina.⁶⁴ Um recente estudo apresenta o uso dessa metodologia para estimar o modo de ligação entre pequenas moléculas e vários polímeros de coordenação, onde a última assume um comportamento semelhante aos das proteínas.⁶⁵

O Laboratório de Terras Raras da Universidade Federal de Pernambuco realiza trabalhos envolvendo adsorção de corantes, incorporação de fármacos, extração de pesticidas em MOFs, dentre estes podemos citar a realização da extração de pesticidas em MOF de íon lantanídeo.⁶⁶ Entretanto, a questão de como ocorre a interação entre MOF e as moléculas adsorventes e ou hospedeiras permanece sem resposta. Este trabalho aborda esses questionamentos de forma inédita através da utilização do método computacional docking molecular, método

bastante utilizado em biologia estrutural⁶⁵. A proposição do docking para prever o modo de ligação de ligantes em MOFs, deve-se ao fato do mesmo ser uma metodologia robusta e eficiente do ponto de vista computacional.

Conjuntamente à realização de simulações de docking molecular entre MOFs e fármacos, o presente trabalho avalia a utilização de MOFs como agentes de degradação da amoxicilina e agentes de adsorção para gentamicina através de técnicas experimentais como microscopia eletrônica de varredura (morfologia dos cristais), espectroscopia de absorção na região do infravermelho (modos vibracionais), análises térmicas (estabilidade térmica e dinâmica de decomposição). Para se avaliar qualitativamente as fases presentes nessas amostras foi utilizada a difração de Raios-X de pó. A avaliação da presença dos fármacos adsorvidos ou degradados nas MOFs será feita por espectrometria de massas, absorção eletrônica na região do ultra-violeta – visível e análise elementar.

CAPÍTULO II: OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

- Sintetizar a MOF $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ através da síntese hidrotermal assistida por microondas;
- Caracterizar as MOFs utilizadas, avaliar e confirmar a estrutura cristalográfica da MOF sintetizada por difração de raios-X de pós;
- Elucidar os modos vibracionais das amostras obtidas e observar as condições morfológicas por espectroscopia de absorção na região do infravermelho e microscopia eletrônica de varredura;
- Avaliar a eficácia da aplicação de duas MOFs, como agentes de remoção de degradação dos antibióticos;
- Avaliar influencia dos tempos de exposição do contato entre fármacos e MOFs;
- Identificar os produtos de degradação dos fármacos por Espectrometria de Massas;
- Utilizar a metodologia computacional de docking molecular para avaliar os modos de interação entre fármacos e MOFs, assim como o efeito do pH através da representação dos estados de protonação dos fármacos;

CAPÍTULO III: MATERIAIS E MÉTODOS UTILIZADOS

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Reagentes utilizados

Os reagentes e solventes utilizados neste trabalho estão apresentados na tabela 3.1, assim como sua procedência. Para todo o estudo realizado não foi feita nenhuma purificação previa de reagentes e solventes.

Reagentes/ solventes	Procedência
Etanol P.A.	Vetec
$\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Vetec
Sulfato de Gentamicina	Aldrich
Amoxicilina	Aldrich
ácido 1,4- benzodicarboxílico	Aldrich
Acetona P.A.	Vetec
Hidróxido de Sódio	Cinética
Hidróxido de Potássio	Cinética
ZIF-8	Aldrich

Tabela 3.1 - Reagentes e solventes utilizados nos experimentos

3.2 Sínteses

3.2.1 Síntese de Na_2BDC

Uma quantidade de NaOH (20 mmol; 0,8 g) foi dissolvida em 10 mL de água e adicionada vagarosamente ao H_2BDC (10mmol; 1,66g) em 30 mL de água. Após a dissolução dos sólidos em água sob agitação, evaporou-se, aproximadamente, metade do volume total de água e adicionou-se 10 mL de etanol até a precipitação do Na_2BDC . O precipitado foi submetido a uma filtragem e secagem à temperatura ambiente.

3.2.2 Síntese da MOF $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$

O procedimento de síntese da MOF $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ utilizado neste trabalho foi desenvolvido no laboratório de terras raras da UFPE¹⁷ a partir da metodologia

citada na Literatura^{67,68,30}, com o intuito de aumentar a cristalinidade do material, bem como o empacotamento em paralelo da estrutura visando uma maior interação intramolecular¹⁷.

O material foi obtido a partir de uma reação hidrotermal por micro-ondas. Adicionando-se 0,056 g de Na₂BDC, 0,148 g de Zn(NO₃)₂ · 6H₂O e 4 mL de água em um reator de 10 mL *IntelliVent*, agitando-se por 10 a 15 minutos em temperatura ambiente e colocando-se o reator em um micro-ondas *CEM Focused Microwave™ Synthesis System Discover S-Class* (Figura 3.1), por 10 minutos à temperatura de 120°C, com potência máxima de 60 W para garantir que a temperatura fosse atingida no tempo desejado e a pressão variando com a potência de acordo com o equipamento. O controle da temperatura e o fluxo de ar garantiram o controle das condições de síntese. O material foi submetido a um resfriamento e filtragem a temperatura ambiente, posteriormente lavado com água e acetona e secado a vácuo¹⁷.

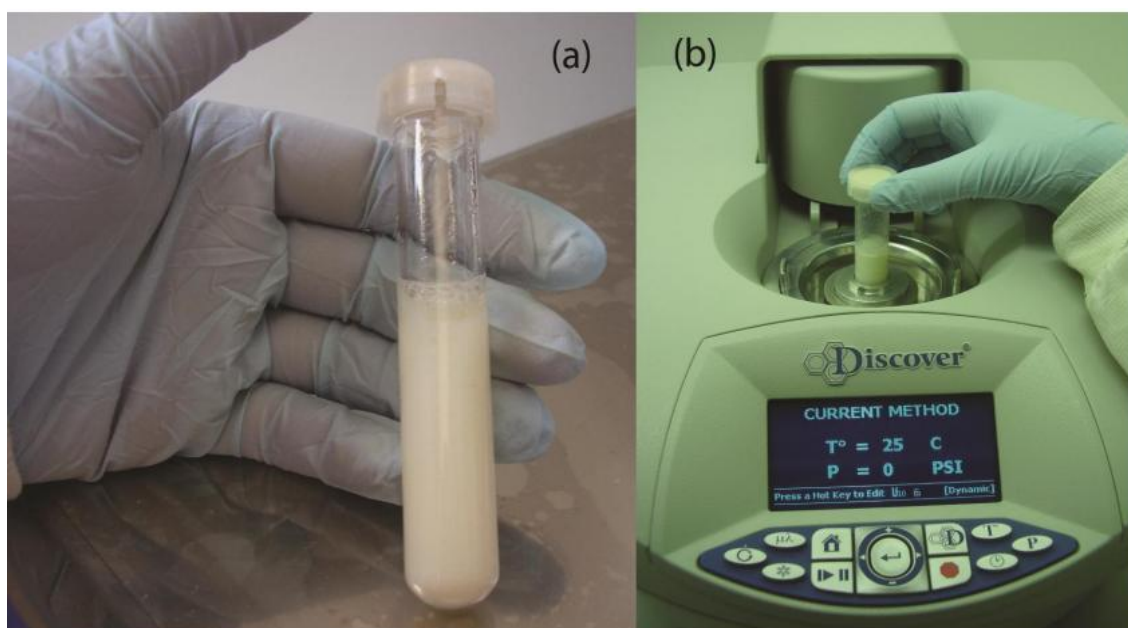
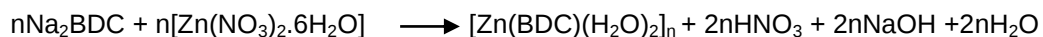


Figura 3.1 - (a) Reator de micro-ondas; (b) equipamento de micro-ondas.

3.2.3 ZIF-8

A MOF ZIF-8 foi adquirida comercialmente através de Sigma Aldrich.

3.3 Métodos para avaliação de interações entre fármacos e MOFs

O procedimento utilizado para se avaliar as possíveis interações entre os fármacos e as MOFs seguiu a metodologia descrita na literatura²². No qual se dissolveu 300 mg de cada fármaco em 10 mL de água ultra pura. Após a dissolução adicionou-se 100 mg de MOF ao sistema resultante. O sistema foi em seguida submetido a agitação por 1, 3 e 7 dias a temperatura ambiente (Figura 3.2). Após o período em agitação, cada sistema foi centrifugado por 10 minutos a 4000 rpm, e em seguida realizada a leitura de espectro de absorção eletrônica na região do UV-VIS para o líquido sobrenadante.

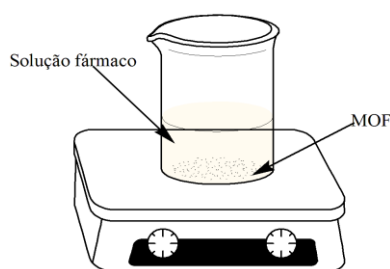


Figura 3.2 - Representação do procedimento de avaliação

O líquido sobrenadante das amostras de amoxicilina e MOFs foram liofilizados e armazenados para posterior caracterização, enquanto os sólidos formados ao termino de cada tempo reacional para foram secos a 60°C e armazenados para posterior caracterização.

3.3.1 Sistemas avaliados

A escolha dos fármacos utilizados nesse trabalho levou em consideração os seguintes critérios: abrangência do espectro de ação dos fármacos, classe de antibióticos, frequência e intensidade de uso dos fármacos, ocasionando sua presença no meio ambiente. Os fármacos utilizados nesse trabalho foram a amoxicilina e a gentamicina, os quais são representantes do grupo das penicilinas e

aminoglicosídeos, respectivamente, adquiridos através da Sigma Aldrich. Algumas informações sobre os fármacos utilizados são apresentados na tabela 3.2.

Nome	Fórmula	Peso molecular
Amoxicilina	$C_{16}H_{19}N_3O_5S$	365 g/mol^{-1}
Gentamicina	$C_1, C_{1a}, C_2, C_{2a}, C_{2b}$	$450-478 \text{ g/mol}^{-1}$

Tabela 3.2 - Nome, fórmula e peso molecular dos fármacos estudados.

Conforme citado anteriormente 300 mg de fármacos foram dissolvidas em 10 ml de água ultra-pura e colocadas em contato com a MOF por 1,3 e 7 dias. Na tabela 3.3 é apresentada a descrição de cada sistema avaliado, assim como tempo de avaliação.

Sistema	Fármaco	MOF	Tempo de avaliação
AMX-ZIF-8-1D	Amoxicilina	ZIF-8	1 dia
AMX-ZIF-8-3D	Amoxicilina	ZIF-8	3 dias
AMX-ZIF-8-7D	Amoxicilina	ZIF8	7 dias
AMX-ZNBDC-1D	Amoxicilina	ZnBDC	1 dia
AMX-ZNBDC-3D	Amoxicilina	ZnBDC	3 dias
AMX-ZNBDC-7D	Amoxicilina	ZnBDC	7 dias
GEN-ZNBDC-1D	Gentamicina	ZnBDC	1 dia
GEN-ZNBDC-3D	Gentamicina	ZnBDC	3 dias
GEN-ZNBDC-7D	Gentamicina	ZnBDC	7 dias

Tabela 3.3 - Sistemas estudados

3.3.2 Caracterização experimental dos sistemas fármacos-MOFs

Para avaliar as MOFs ZIF-8, $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ e as interações estabelecidas nos sistemas fármacos-MOFs, os mesmos foram submetidos a caracterização por microscopia eletrônica de varredura (morfologia dos cristais), espectroscopia de absorção na região do infravermelho (modos vibracionais), análises térmicas

(estabilidade térmica e dinâmica de decomposição). Para se avaliar qualitativamente as fases presentes nessas amostras foi utilizada a difração de pó de Raios-X. A avaliação da presença dos fármacos adsorvidos ou degradados nas MOFs será feita por espectrometria de massas, absorção eletrônica na região do ultra-violeta – visível e análise elementar. dentro desses incluso o líquido sobrenadante e o sólido precipitado, bem como os fármacos foram caracterizados por análise térmica (TG/DTG e DTA), espectroscópicas (massas, FT-IR, UV-VIS) e análise elementar, microscopia eletrônica de varredura, Difração de pó de Raios-X no Departamento de Química Fundamental e Departamento de Física da Universidade Federal de Pernambuco .

3.3.2.1 Espectroscopia de Infravermelho

As frequências dos modos vibracionais das amostras foram obtidas nos espectros na região do infravermelho variando entre 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} , os quais foram obtidos à temperatura ambiente em um Espectrofotômetro de Infravermelho com transformada de Fourier BRUKER, IFS66 utilizando pastilha de KBr.

3.3.2.2 Análise elementar

A análise elementar é uma técnica baseada na combustão da amostra visando a formação de compostos gasosos como CO_2 , N_2 , NO_x , SO_2 , SO_3 e H_2O . Uma vez que todo o carbono, hidrogênio, oxigênio, nitrogênio e enxofre são transformados em tais produtos de combustão, os gases são identificados e quantificados. O resultado da análise é a percentagem desses elementos na amostra. As análises de CNHS dos compostos foram feitas em um analisador CE INSTRUMENTS, modelo EA1110 da Central Analítica, do Departamento de Química Fundamental da UFPE.

3.3.2.3 Microscopia eletrônica de varredura

A morfologia das amostras obtidas foi avaliada qualitativamente via microscopia eletrônica de varredura (MEV). Cada amostra foi preparada sobre fitas de carbono em suporte de cobre para serem metalizadas por um filme de ouro com 10-20 nm de espessura em Sputter Coater SCD 050 Baltec. As imagens foram obtidas em um microscópio eletrônico de varredura Scanning Eletron Microscopy JSM – 5900 Jeol, do Laboratório de Microscopia do Departamento de Física da

UFPE com voltagem de 15 KV, sonda 4.0 e distancia de trabalho variando entre 18 a 24 nm.

3.3.2.4 Espectroscopia de absorção UV-VIS

Os espectros de absorção eletrônica na região do ultravioleta e do visível dos líquidos sobrenadantes obtidos para cada sistema foram realizados no espectrofotômetro Perkin Elmer Lambda 650, usando lâmpadas de Deutério e Halogênio, varrendo de 200 a 600 nm.

3.3.2.5 Análise térmica

A avaliação da estabilidade térmica e dinâmica de decomposição das amostras foi realizada via análise termogravimétrica e análise térmica diferencial. O equipamento utilizado na análise termogravimétrica foi o Shimadzu, modelo DTG-60H – Simultaneous DTA-TG Apparatus, do Laboratório de Terras Raras do Departamento de Química Fundamental da UFPE.

Para se obter as curvas de DTG, TG e DTA foi utilizado um fluxo de 50 mL/min de N₂ com taxa de aquecimento de 10°C/min até 800°C, utilizando cadinho de alumina contendo massa de amostra em torno de 3,0 mg. A calibração do instrumento foi verificada antes dos ensaios empregando-se um padrão de oxalato de cálcio monohidratado, conforme norma ASTM (American Society for Testing and Materials Standards).

3.3.2.6 Difratometria de raios-X

A análise por difração de raios-X de pó foi utilizada para a identificação das fases cristalográficas presentes nas amostras. O equipamento utilizado para a realização das análises foi o difratômetro de raios-x da Rigaku modelo 2400 DMAX, usando uma raia K α de radiação do cobre (0,15nm), operando com tubo alvo de cobre a 40 kv com 40 mA, do Departamento de física da UFPE. Os difratogramas foram obtidos na faixa de 2 θ de 5 a 50 graus e passo 0,02°, o tempo de aquisição foi de 1 segundo à temperatura de 25°C.

3.3.2.7 Espectrometria de Massas

Para realização dos ensaios o equipamento utilizado foi o *Micromass*, na qual as amostras foram diluídas numa solução de metanol e água na proporção de 1:1

com 0,1% de ácido fórmico e analisadas por meio de infusão direta, o fluxo utilizado variou de 10 a 30 $\mu\text{L min}^{-1}$, em modo positivo. A voltagem do spray, temperatura, e voltagem do capilar e demais parâmetros foram ajustados de acordo com a amostra a fim de se obter uma resposta máxima, utilizando-se nitrogênio como gás de secagem.

A aquisição dos espectros de massas foi efetuada após 60 segundos de inserção, os espectros obtidos foram adquiridos na faixa de 50 a 1000 m/z . Nos experimentos MS/MS, um íon de interesse foi selecionado e fragmentado por colisão com gás hélio, para gerar fragmentos com intensidades mensuráveis.

3.3.3 Caracterização computacional das interações entre fármacos-MOFs

3.3.3.1 Teoria do docking molecular

O método computacional de docking molecular permite a avaliação de interações entre um ligante e um receptor no espaço tridimensional, e a identificação das conformações de menor energia para o complexo macromolécula-ligante.⁶⁹ Embora este método possa ser aplicado à caracterização também de complexos entre duas biomoléculas, sejam estas proteínas, ácidos desoxi- ou ribonucléicos, carboidratos ou lipídeos, o presente texto limitar-se-á à descrição do algoritmo utilizado para o docking de pequenos ligantes em receptores. Isto deve-se ao fato de que o objetivo da componente computacional desta dissertação é avaliar a viabilidade da aplicação do docking molecular para a predição de complexos entre fármacos e metal-organic frameworks (MOFs).

O método computacional de docking molecular fundamenta-se em dois componentes: uma função de energia potencial, comumente associada a um campo de força, utilizada para determinar a afinidade de ligação entre o ligante e o receptor, e um algoritmo de busca para amostragem do espaço conformacional do ligante e identificação do mínimo global de energia para o complexo ligante-receptor.⁷⁰ Desta forma, o docking molecular constitui uma ferramenta robusta e computacionalmente eficiente para estudos de processos de reconhecimento molecular.

Conforme postulado por Pauling e Delbrück⁷¹ interações de Van der Waals, eletrostáticas e de hidrogênio estabilizam complexos moleculares. Evidenciando a necessidade de uma alta complementaridade estérica entre ligante e receptor e alta

complementaridade de propriedades associadas a superfície de contato entre macromolécula e ligantes, entre complexos que possuam uma alta afinidade, lembrando que esta complementaridade pode ser de natureza eletrostática, onde ocorre a presença de grupos polares ou carregados do ligante próximo a macromolécula com polaridade ou cargas opostas.⁷⁰

O processo de reconhecimento molecular macromolécula-ligante é orientado por efeitos entálpicos e entrópicos, os quais podem ser estimados através da energia de ligação de Gibbs (ΔG_{lig}) que por sua vez está relacionada a constante de dissociação K_d , medida experimentalmente para a interação entre proteína e ligante,

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S = -RT\ln K_d \quad (7)$$

Onde ΔH é a variação de entalpia, T é a temperatura absoluta, ΔS é a variação de entropia e R é a constante universal dos gases.^{70,7}

As metodologias computacionais empregadas para o cálculo de docking molecular tratam o receptor, neste caso a superfície da MOF, como rígido, enquanto que o ligante pode ser tratado como rígido ou flexível.^{70,72} No presente estudo o ligante é tratado como flexível, *i.e.* os graus de liberdade rotacionais, translacionais e diedrais da molécula podem variar. A representação da MOF como uma superfície rígida reflete a natureza pouco flexível destas estruturas cristalinas⁷³. O programa AutoDock^{74,69} foi utilizado neste estudo para caracterizar a estrutura de complexos formados entre antibióticos com atividade anti-bactérias Gram-negativas (amoxicilina e gentamicina) e as MOFs ZIF-8^{32,75} e Zn-BDC^{30,67}. O programa AutoDock utiliza os princípios da mecânica molecular para estimar contribuições entálpicas como interações de dispersão/repulsão e ligações de hidrogênio, e uma aproximação empírica para estimar contribuições entrópicas devido à energia de dessolvatação e mudanças conformacionais.

O AutoDock utiliza uma aproximação, na qual a energia de ligação é igual à diferença entre a energia do ligante e receptor isoladamente e a energia do complexo ligante-receptor. Esta aproximação é obtida em duas etapas: i) avalia-se a energia intramolecular de transição da conformação não ligada para a ligada de cada molécula separadamente, ii) e então avaliando-se a energia intermolecular das moléculas juntas no complexo.

A energia de ligação estimada para cada conformação do ligante na superfície da MOF é calculada a partir da energia de interação receptor-ligante somada à energia intramolecular do ligante.⁷ A energia de interação intermolecular entre átomos do ligante e do receptor é calculada a partir do método de Goodford.⁷⁶ Neste método, a região de interesse da estrutura cristalográfica do receptor é inserida numa caixa de pontos reticulados ou grid, espaçados regularmente, um átomo sonda é sequencialmente colocado em cada ponto do grid a interação entre o átomo sonda e a região do receptor é calculada e o valor é armazenado no grid, dessa forma mapas de afinidade são pré-calculados para cada átomo do ligante que interage com o receptor. Dessa forma conceituando um mapa de afinidade, o qual consiste de uma caixa de pontos reticulados, regularmente espaçados numa região de interesse do receptor^{76,74}. Os valores relacionados ao potencial de Lennard-Jones e eletrostáticos de todos os átomos do receptor rígido são pré-calculados e armazenados em cada ponto da grade, constituída de tal forma que englobe a região de interesse da macromolécula receptora⁷, cada ponto no mapa de afinidade equivale a uma energia potencial de grupos funcionais presentes no receptor como exemplo: carbonos alifáticos, carbonos aromáticos, oxigênio e nitrogênio doadores-aceptores de ligação de hidrogênio. Dessa forma, a superfície da MOF representa o sistema a ser estudado é formado basicamente por uma superfície rígida cuja energia de interação com uma dada conformação do ligante posicionado dentro da região englobada pela caixa reticulada ou *grid*.

A função de energia semi-empírica usada para estimar a energia de ligação entre o complexo antibiótico-MOF,⁷⁴ é dada pela equação (8):

$$V = W_{vdw} \sum_{i,j} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) + W_{\square bound} \sum_{i,j} E(t) \left(\frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right) + W_{elec} \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{\varepsilon(r_{ij}) r_{ij}} + W_{sol} \sum_{i,j} (S_i V_j + S_j V_i) e^{\left(\frac{-r_{ij}^2}{2\sigma^2} \right)} \quad (2)$$

O primeiro termo da equação (8) refere-se à energia de dispersão/repulsão entre cada par de átomos do ligante *i* do receptor *j*, a partir de parâmetros atômicos do campo de força AMBER^{77,76}, e *r_{ij}* corresponde a distancia entre os átomos *i* e *j*. O segundo termo refere-se à direcionalidade das ligações de hidrogênio, no qual os parâmetros *C* e *D* correspondem ao valor energético para interações do tipo OH, SH

e NH, e o termo $E(t)$ equivale à diferença angular em relação a geometria ideal do ligante. O terceiro termo corresponde às energias eletrostáticas oriundas do potencial de Coulomb, e o quarto termo à energia de desolvatação, a qual é uma função da superfície de van der Waals (S) e do volume (V) do átomo. O termo $\exp(-r_{ij}^2/2\sigma^2)$ caracteriza o somatório dos volumes fragmentais na macromolécula.⁷⁸ As constantes de ponderação W presentes em cada termo foram calibradas a partir de 188 complexos diversos entre proteínas e ligantes cujas estruturas e constantes de ligação foram determinadas com alta precisão⁷⁸. Desta forma, os cálculos de docking com esta função de energia exibem um erro-padrão de 2-3 kcal.mol⁻¹ quando comparado às medidas experimentais de constante de ligação.⁷⁴

Uma configuração de um dado ligante é caracterizada por uma posição, orientação e conformação específica no espaço, as quais correspondem aos graus de liberdade rotacionais, translacionais e conformacionais. No contexto de algoritmo genético, à cada estrutura tridimensional do ligante corresponde um cromossomo constituído por três tipos de genes que codificam para três graus de liberdade translacionais, quatro rotacionais e N graus de liberdade conformacionais da molécula ligante, onde N representa o número de ângulos diedrais desta.⁷ Terminada a busca conformacional, as conformações de menor energia para a pequena molécula interagente com a macromolécula são determinadas com base nas energias de interação obtidas através da função de energia semi-empírica descrita anteriormente.

A busca conformacional durante a realização do docking pode ser realizada via diferentes algoritmos de busca^{79, 69}. O programa AutoDock faz uso do algoritmo genético, mais precisamente o algoritmo genético lamarckiano⁶⁹. Algoritmos genéticos são métodos de busca inspirados no processo de seleção natural, no qual o cromossomo representa a solução no espaço dos genótipos, enquanto a estrutura tridimensional é a representação da solução no espaço dos fenótipos. O procedimento de busca começa a partir de uma população inicial, onde cada indivíduo é representado por uma dada conformação, a cada nova geração ocorre a geração de novos indivíduos através de operações como: troca de “genes” entre dois indivíduos pais (recombinação) e mudanças aleatórias nos valores dos “genes” (mutação). Este processo é repetido inúmeras vezes, simulando-se um longo tempo

evolucionário, obtendo-se indivíduos mais aptos atingindo-se a melhor solução para o problema. Funções de avaliação são aplicadas sobre a população com o intuito de direcionar a seleção, determinando a escolha dos indivíduos mais aptos.^{69,79.}

A busca conformacional realizada pelo algoritmo genético pode ser implementada através da introdução de um método de busca local. O método híbrido formado pelo algoritmo genético e a busca local é chamado de algoritmo genético lamarckiano, no qual a cada geração uma fração da população é randomicamente escolhida para realização da busca local, gerando um novo indivíduo que substitui o original, em alusão à teoria de evolução de Lamarck sobre a hereditariedade de características adquiridas durante o tempo de vida de um indivíduo.^{69,7}

3.3.3.2 Procedimento computacional

Os programas AutoGrid v.4.0⁷⁶ e AutoDockv.4.0⁷⁴ foram utilizados para os cálculos de docking molecular em conjunção com o programa de interface gráfica ADT v1.5.4⁷⁴. O procedimento para os cálculos de docking molecular foi realizado de acordo com as seguintes etapas:

- Preparação das coordenadas do ligante e do receptor. As coordenadas atômicas da estrutura cristalográfica das MOFs foram obtidas a partir do Cambridge Structural Database (CSD) com numero de identificação 1821299 para a Zn-BDC³⁰ e 602542 para a ZIF-8⁸⁰. As cargas parciais assinaladas aos átomos da Zn-BDC foram obtidas através do método RESP (restrained electrostatic potential), o qual utiliza uma função de restrição para o calculo das cargas parciais⁸¹. As cargas parciais utilizadas para a ZIF-8 foram obtidas por Rana et al. através de cálculos de teoria funcional de densidade⁸². Os sistemas estudados assim como os ligantes estão listados na tabela 3.4.
- As coordenadas atômicas dos ligantes foram geradas e otimizadas com o programa MarvinSketch (<http://www.chemaxon.com/products/marvin/>). As cargas parciais para os átomos constituintes dos fármacos foram obtidas via o método

RESP81 levando em consideração seus diferentes estados de protonação. As coordenadas atômicas otimizadas dos fármacos foram submetidas ao docking molecular após o assinalamento dos tipos de átomos de acordo com o campo de força AMBER⁷⁷. Este procedimento possibilita a especificação, por exemplo, da geometria molecular à qual corresponde uma dada hibridização para cada um dos átomos presentes nos sistemas estudados. Todos os ângulos diedrais dos ligantes foram tratados como flexíveis, ou seja, os ângulos puderam ser rotacionados durante a execução do cálculo de docking molecular.

- Cálculo dos Mapas de Afinidade. O espaço onde os cálculos de afinidade e interação foram conduzidos enquadrando-se em determinada região da MOF em um grid, tendo-se o cuidado de não obter-se um grid relativamente grande, o qual dificultaria o cálculo porém não tão pequeno não permitindo a alocação de ligantes um pouco maiores
- Os mapas de afinidade de interação foram calculados para todos os átomos presentes em cada um dos estados de protonação estudados utilizando o programa AutoGrid v.4.0. Uma caixa reticulada de dimensão 126 x 126 x 126 com espaçamento de pontos de 0,2 Å foi colocada na superfície da MOF. Os mapas calculados foram submetidos a inspeção visual para se identificar possíveis erros durante a escolha dos tipos de átomos assinalados às MOFs ou aos fármacos.

O grid é importante, pois, para cada ponto vários parâmetros são calculados como potencial elétrico, tendência de ser doador ou aceptor de ligações de hidrogênio, realizando-se um cálculo rápido do que o realizado com todos os átomos envolvidos.

Calculo do docking molecular: O algoritmo genético Lamarckiano foi utilizado para a busca conformacional de acordo com procedimento descrito na literatura. Os parâmetros utilizados para a busca conformacional via algoritmo genético Lamarckiano foram: uma população inicial de 150 indivíduos (conformações

randômicas) com um número máximo de 2.5×10^6 avaliações de energia e número máximo de gerações igual a 27000, uma taxa de mutação e de cruzamento entre indivíduos igual a 0,02 e 0,8, respectivamente. Um máximo de 300 interações por busca local foi utilizado sendo 0,3 a probabilidade busca para 1 indivíduo. O número máximo de sucessos ou falhas consecutivas antes de dobrar ou reduzir pela metade o passo da busca foi igual a 4.

A conformação do ligante com a energia de interação mais favorável é selecionada a cada passo da simulação de forma que ao final do cálculo as coordenadas atômicas dos 100 conformeros que melhor ligaram-se a superfície da MOF são selecionados. A realização dos cálculos procedeu-se com a MOF rígida e todos os ligantes flexíveis.

Conjuntamente aos estudos de docking dos antibióticos com as MOFs, realizou-se também o docking para o ibuprofeno com as duas MOFs estudadas, em virtude de o mesmo ter sido o primeiro fármaco incorporado em MOFs de cromo, conforme sugerido ineditamente por Horkajada.

Ao término dos cálculos de docking, as conformações de menor energia resultante de cada corrida foram agrupadas com base no valor do desvio médio quadrático em *clusters* de conformações semelhantes, utilizando-se a estrutura de melhor score dentro do *cluster* de maior número de conformações.

Sistema	Fármaco	MOF	pH
AMX.ZIF-8	Amoxicilina	ZIF-8	neutro
AMXBAS.ZIF-8	Amoxicilina	ZIF-8	básico
AMXACI.ZIF-8	Amoxicilina	ZIF-8	ácido
AMX.BDC	Amoxicilina	$[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$	neutro
AMXACI.BDC	Amoxicilina	$[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$	ácido
AMXBAS.BDC	Amoxicilina	$[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$	básico
GENTAP.ZIF-8	Gentamicina	ZIF-8	ácido
GENTAD.ZIF-8	Gentamicina	ZIF-8	básico
GENTAP.BDC	Gentamicina	$[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$	ácido
GENTAD.BDC	Gentamicina	$[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$	básico
IBPP.ZIF8	Ibuprofeno	ZIF-8	Ácido
IBPD.ZIF-8	Ibuprofeno	ZIF-8	Básico
IBPP.BDC	Ibuprofeno	$[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$	Ácido
IBPD.BDC	Ibuprofeno	$[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$	Básico

Tabela 3.4 - Sistemas avaliados através do docking molecular

3.3.4 Procedimento metodológico

O procedimento metodológico adotado no presente estudo é utilizado para avaliar o modo de ligação de fármacos e seus respectivos estados de protonação na estrutura cristalográfica das MOFs $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ e ZIF-8.

A avaliação da metodologia computacional tem como objetivo: prever o modo de ligação entre os fármacos e MOFs, durante a avaliação foram executadas as seguintes simulações:

Primeira simulação: realizada com todos os diedros do ligante flexíveis. Foram simulados 10 passos.

Segunda simulação: realizada com todos os diedros do ligantes flexíveis.
Foram simulados 100 passos.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS E DISCUSSÕES

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo serão apresentados os resultados obtidos para a caracterização das amostras obtidas pela interação entre ZNBDC e ZIF-8 com amoxicilina e gentamicina, em diferentes tempos de avaliação e ainda a caracterização dos compostos livres através das metodologias descritas no capítulo 2. Utilizando-se técnicas de análise térmica (TG/DTG e DTA), espectroscópicas (Massas, FT-IR, UV-VIS), microscopia eletrônica de varredura e difração de pó de raios-X e análise elementar. Assim como foram também utilizados cálculos de docking molecular estimar a afinidade e conformação dos fármacos interagindo com ZNBDC e ZIF-8.

4.1 Sínteses e sistemas avaliados

Conforme citado anteriormente, a nova rota de síntese para a MOF $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ foi obtida e otimizada no BSTR-UFPE, na qual a MOF foi obtida via reação hidrotermal assistida por micro-ondas¹⁷, comprovando-se a obtenção da MOF através das caracterizações empregadas neste trabalho em comparação com os trabalhos de síntese para esse material publicados na literatura.

A figura 4.1 apresenta a MOF $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ sintetizada, a qual se apresenta como um sólido de coloração branca, uma vez que o zinco não apresenta transições do tipo d-d responsáveis pela coloração ao formar compostos de coordenação, a MOF sintetizada é insolúvel em água.



Figura 4.1 - Aspecto visual da MOF $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$

4.1.1 Aspecto visual dos sistemas avaliados.

Ao longo do desenvolvimento deste trabalho, as interações entre fármacos e MOFs foram conduzidas através do protocolo proposto por Horcajada e

colaboradores, no qual basicamente avalia-se como parâmetro o tempo necessário para a condução das avaliações resultando em uma possível adsorção ou degradação dos fármacos utilizados, mantendo-se constante os demais parâmetros como: concentrações, temperatura, pH inicial, solvente, etc. A utilização dos tempos 1, 3 e 7 dias foram essenciais para se verificar a presença ou não de fármacos adsorvidos nas MOFs, assim como sua possível degradação. O aspecto visual inicial da solução aquosa de amoxicilina em contato com ZnBDC é apresentado na figura 4.2, observando-se para essa situação uma coloração branca do sistema em agitação, no entanto a solução de amoxicilina após entrar em contato com ZnBDC por 1, 3 e 7 dias apresentando coloração amarela para o sistema em agitação e também para o sólido residual (Figura 4.3 a, 4.3 b e 4.3 c).

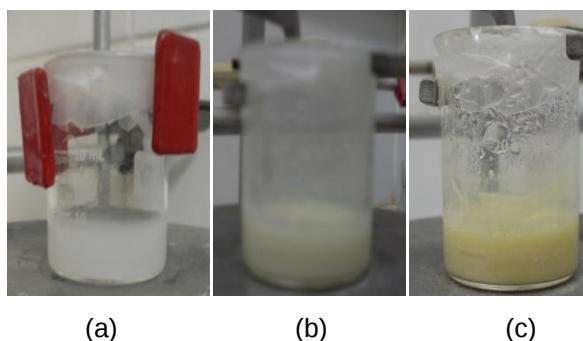


Figura 4.2 - Solução aquosa de amoxicilina em contato com ZnBDC: (a) início; (b) 1 dia; (c) 7 dias.

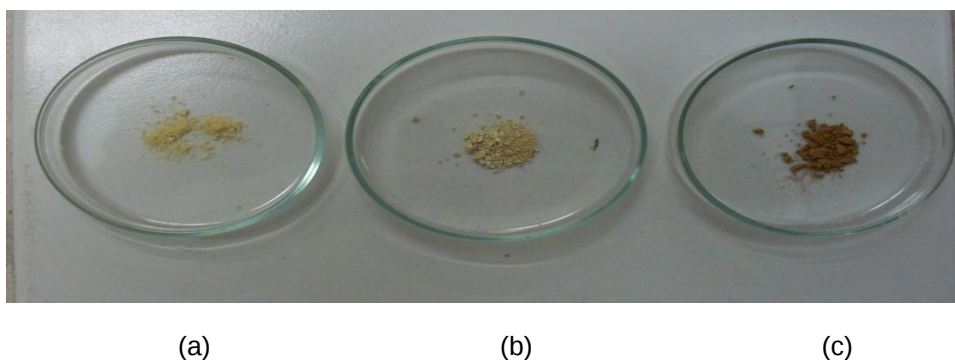


Figura 4.3 - Sólido formado pelo contato de ZnBDC com solução aquosa de amoxicilina: (a) 1dia; (b) 3dias; (c) 7dias.

Encontrado a mesma coloração para o sólido residual, após contato entre a solução aquosa de amoxicilina e ZIF-8, pelos mesmos dias que foram submetidos

ao sistema ZnBDC, apresentando-se também uma coloração branca para o início da exposição da solução de amoxicilina (Figura 4.4 a, 4.4 b e 4.4 c).

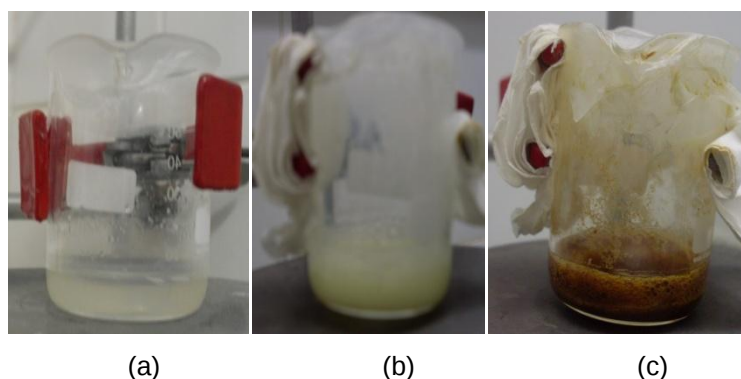


Figura 4.4 - Solução aquosa de amoxicilina em contato com ZIF-8: (a) início; (b) 1 dia; (c) 7 dias.

Para o sistema gentamicina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ foi observado a coloração branca para o início da agitação (Figura 4.5). Após agitação de 1, 3 e 7 dias as colorações permanecem semelhantes a coloração inicial (Figura 4.5 a, 4.5 b e 4.5 c).

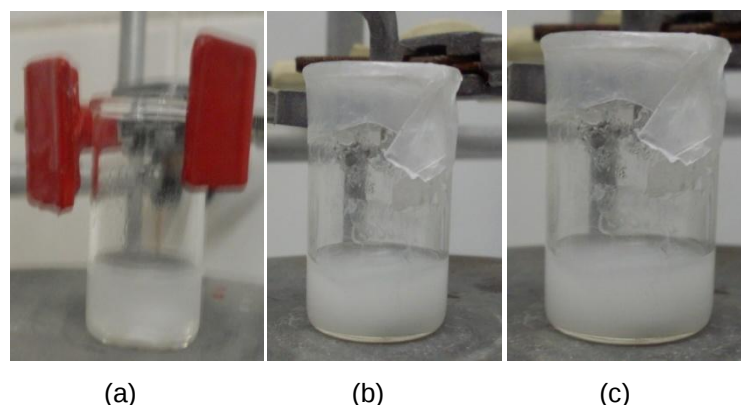


Figura 4.5 - Solução aquosa de Gentamicina em contato com ZnBDC: (a) início; (b) 1 dia; (c) 7 dias.

O pH observado no início e pós 7 dias, da exposição das soluções dos fármacos com as MOFs é apresentado na tabela 4.1.

Sistema	pH início	pH após 7 dias
GEN ZNBDC	5,1	5,2
AMX ZNBDC	7,8	5,7
AMX ZIF	8,5	8,1

Tabela 4.1 - pH inicial e após 7 dia de contato entre fármacos e MOFs

De acordo com o apresentado na tabela 4.1 podemos observar que somente o sistema formado por amoxicilina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ apresenta uma variação significativa de pH, redução esta que pode ser atribuída à formação de produtos com caráter ácido ao interagir a amoxicilina com a MOF em questão, porém uma maior averiguação é necessária a respeito desses resultados.

4.2 Análise elementar

Os resultados de análise elementar para os fármacos, MOFs e sistemas fármacos-MOFs são apresentados na tabela 4.2, o objetivo de realização de análise elementar neste trabalho foi de quantificar o teor de carbono, hidrogênio, oxigênio e enxofre em todas as amostras avaliadas.

Os dados de análise elementar obtidos para os polímeros ZIF-8 e ZnBDC estão de acordo com o esperado para esses materiais. Para a questão dos sistemas fármaco-MOFs não há como ser feita a comparação com um valor teórico esperado para análise elementar dessas amostras em virtude de estarmos trabalhando com provável adsorção e ou degradação de fármacos em MOFs, assim impossibilitando o cálculo de um valor teórico para o teor de carbono, enxofre, nitrogênio e hidrogênio para essas amostras.

Para os sistemas formados por gentamicina e ZnBDC (Tabela 4.2), observamos que os resultados de análise elementar apresentam certa semelhança entre si e ressaltando que os mesmos não evidenciam uma provável presença da gentamicina na MOF, pois os resultados encontrados para tais amostras apresentam teores de carbono e hidrogênio muito similares aos da MOF isoladamente.

Amostra	Calculado/ Experimental			
	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
Gentamicina (C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇)	52,76/ 28,78	9,00/ 6,00	14,65/ 8,21	0/ 8,51
Amoxicilina (C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₅ S)	52,54/ 46,35	5,20/ 5,93	11,49/ 9,92	8,75/ 6,84
ZnBDC	36,17/ 36,17	3,04/ 3,14	0/ 0	0/ 0
ZIF-8 (C ₈ H ₁₂ N ₄ Zn)	42,00/ 42,3	5,20/ 4,70	24,4/ 25,2	0/ 0
AMX-ZIF-8-1D	0/ 41,26	0/ 4,94	0/ 15,56	0/ 6,40
AMX-ZIF-8-3D	0/ 40,40	0/ 3,80	0/ 13,45	0/ 9,73
AMX-ZIF-8-7D	0/ 41,90	0/ 4,18	0/ 15,15	0/ 5,92
AMX-ZnBDC-1D	0/ 31,69	0/ 5,07	0/ 5,77	0/ 3,89
AMX-ZnBDC-3D	0/ 35,66	0/ 4,87	0/ 6,68	0/ 3,54
AMX-ZnBDC-7D	0/ 37,84	0/ 5,34	0/ 7,81	0/ 5,06
GEN-ZnBDC-1D	0/ 36,34	0/ 3,20	0/ 0	0/ 0
GEN-ZnBDC-3D	0/ 35,84	0/ 3,57	0/ 0	0/ 0
GEN-ZnBDC-7D	0/ 36,15	0/ 2,97	0/ 0	0/ 0

Tabela 4.2 - Análises elementares das amostras

Conforme apresentado na tabela 4.2, para as amostras formadas a partir do contato da ZIF-8 com a amoxicilina é possível observar que as amostras apresentaram resultados similares entre si, indicando a presença do fármaco e/ ou seus produtos de degradação na MOF. Em virtude de nessas amostras ser observado a presença de elementos presentes no fármaco como nitrogênio e enxofre, levando em consideração que os mesmos não se apresentam presentes na composição da MOF isoladamente. O mesmo ocorre para os sistemas formados por Amoxicilina e ZnBDC evidenciando a presença do fármaco e/ ou seus produtos de degradação na ZIF-8.

4.3 Microscopia Eletrônica de Varredura

A síntese de materiais por micro-ondas fornece uma nucleação homogênea e rápida quando comparada à síntese solvothermal convencional, produzindo materiais cerca de vinte vezes menor que quando produzido pela técnica solvothermal convencional, diferença essa ocasionada por uma rápida e uniforme nucleação alcançada nas sínteses por micro-ondas¹⁸. A microscopia eletrônica de varredura revela que a síntese hidrotermal da MOF assistida por micro-ondas apresenta a presença de cristais (tamanho de cristal na faixa de 10 μ m) para a MOF ZnBDC, alternando-se em pequenos e grandes agregados com formas bem definidas e superfícies ligeiramente disformes (Figura 4.6 a e 4.6 b). Estes resultados se correlacionam com os encontrados por Wanderley e colaboradores através da técnica hidrotermal assistida por micro-ondas.¹⁷

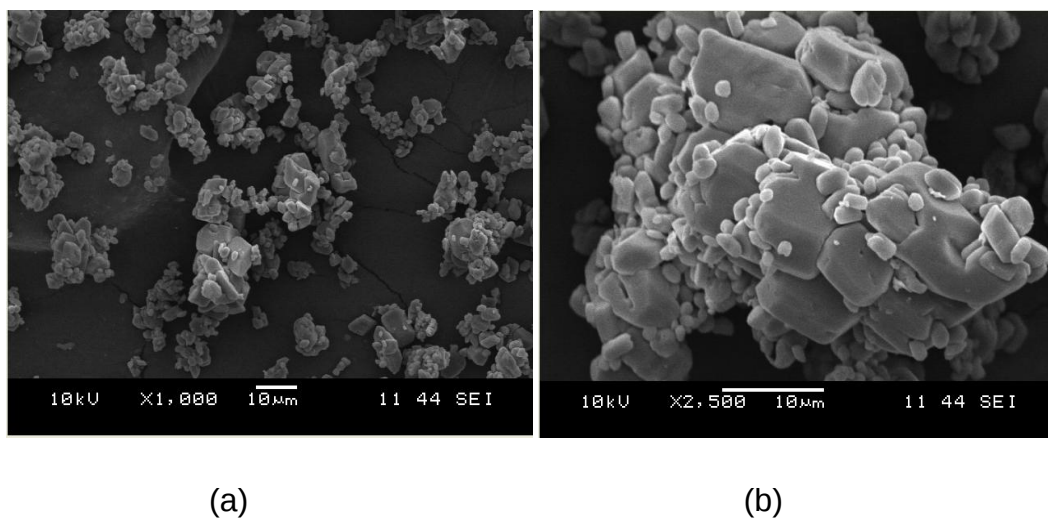


Figura 4.6 - Micrografia MOF aumento de 1000 vezes (a) aumento de 2500 vezes observando-se formação de agregados (b).

A ZIF-8 adquirida da Sigma Aldrich apresenta cristais na forma nanométrica, de acordo com o observado na figura 4.7. Estes tamanhos podem ser obtidos através da adição de trietilamina no procedimento de síntese, onde a base desprotona o ligante, permitindo uma rápida nucleação, com isso originando partículas com pequenas dimensões.³²

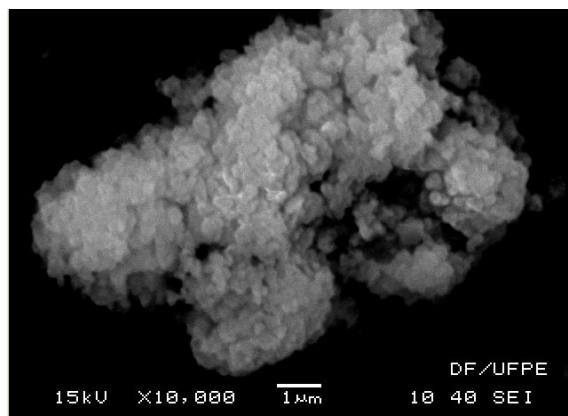


Figura 4.7 - Micrografia ZIF-8 aumento de 10000 vezes

Espículas com formas alongadas, pouco largas e com comprimento irregulares foram reveladas através da microscopia eletrônica de varredura para a amoxicilina (Figura 4.8), resultado este de acordo com o encontrado na literatura para a morfologia da amoxicilina^{84,85}.

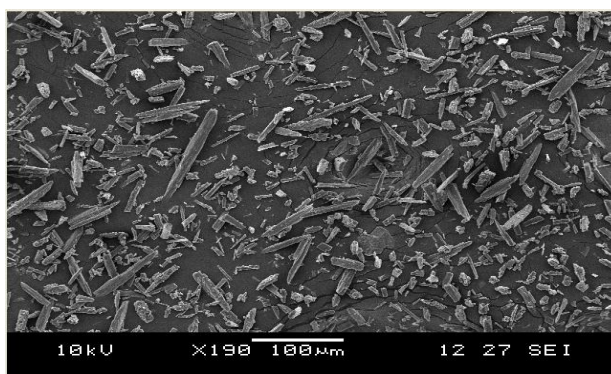


Figura 4.8 - Micrografia para amoxicilina

A figura 4.9 apresenta a micrografia para gentamicina, na qual pode se observar partículas na forma esférica com diâmetros variando entre 10 a 20 µm.

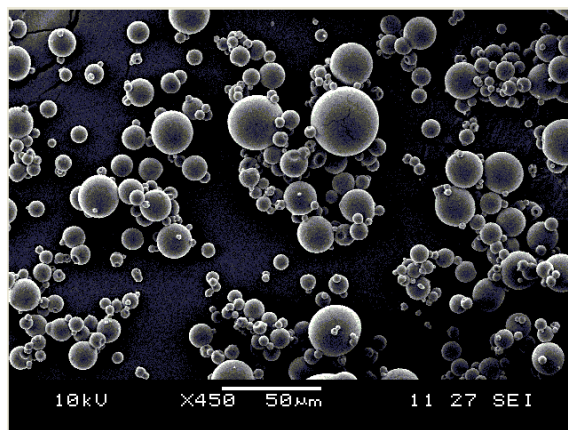
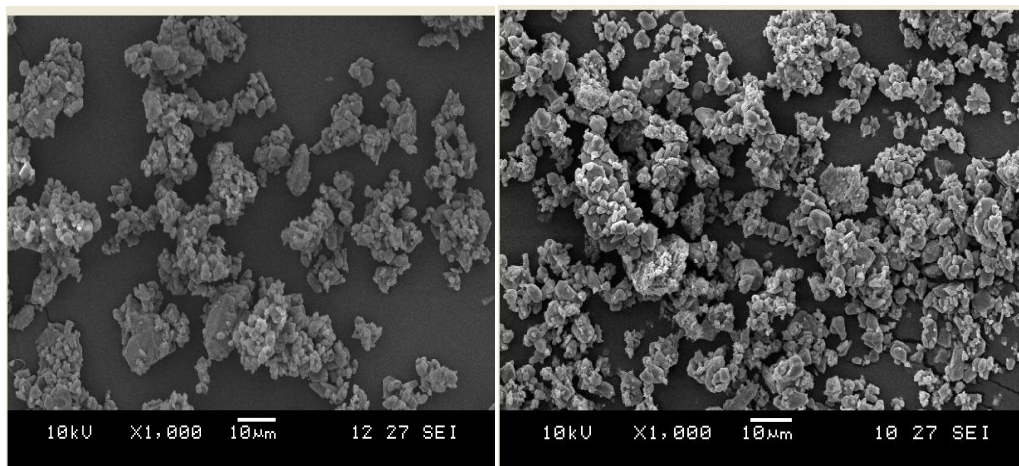


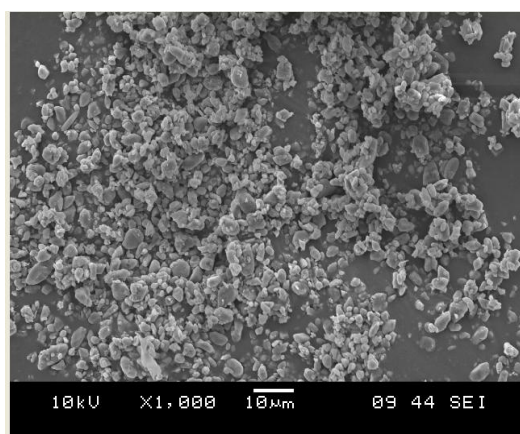
Figura 4.9 - Micrografia para gentamicina

Ao se expor a solução de gentamicina em contato com $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ por 1, 3 e 7 dias, foi obtido um sistema formado por um líquido sobrenadante e precipitado, o qual após ser submetido a centrifugação e secagem a 70°C , foi submetido a caracterização por microscopia eletrônica de varredura, as figuras 4.10 a, 4.10 b e 4.10 c apresentam as micrografias para os tempos de 1, 3 e 7 respectivamente. Podendo-se observar que a morfologia exibida em ambas as amostras são muito semelhantes a morfologia exibida pela própria $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$, notando-se ausência da morfologia esférica referente a gentamicina.



(a)

(b)

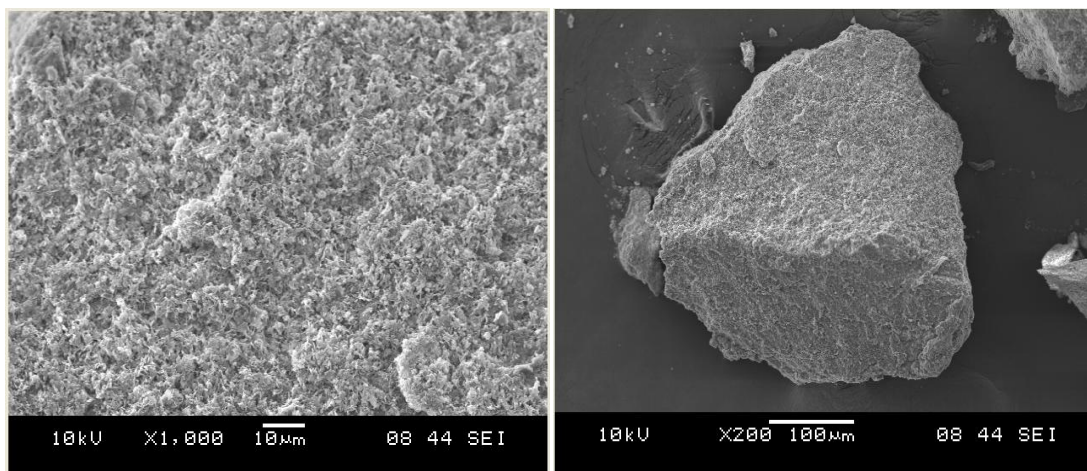


(c)

Figura 4.10 - Micrografia sólido formado por gentamicina e ZnBDC 1dia (a) 3 dias (b) 7dias (c).

Ao interagir a MOF com solução aquosa de amoxicilina e obter-se o sólido precipitado da mesma forma que foi obtido para a ZnBDC e gentamicina, para 1, 3 e 7 dias, foi realizada a caracterização por microscopia eletrônica de varredura para essas amostras com o intuito de se avaliar possíveis alterações morfológicas nessas amostras. Nas análises microscópicas para os sistemas em estudo (1, 3 e 7 dias de reação), observa-se a presença de certa similaridade para a morfologia exibida para todas as três amostras, conforme pode ser visualizado nas Figuras 4.11 a, 4.12 a, 4.13 a, 4.11 b, 4.12 a 4.13 b. Destacando-se uma alteração da morfologia do sistema após o contato entre fármaco e MOF. Conforme pode ser observado para o sistema submetido a um dia de avaliação, observa-se a visualização de agregados (dimensão em torno de 300nm) com morfologia esponjosa, a qual pode ser oriunda

pela sobreposição da morfologia do fármaco com a morfologia da MOF, indicando uma possível interação entre os mesmos.

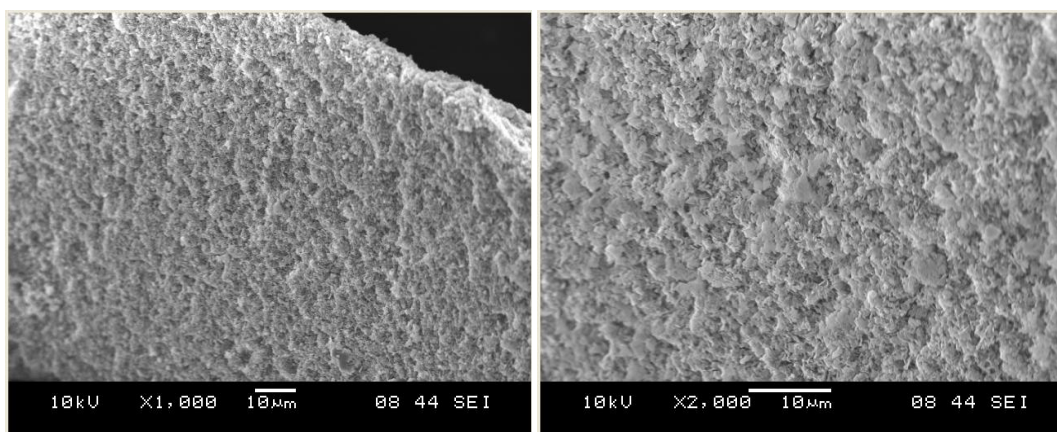


(a)

(b)

Figura 4.11 - Micrografia do sistema MOF-Amoxicilina com 1 dia de contato aumento de 1000 vezes (a) e aumento de 200 vezes (b).

Com o aumento do tempo de avaliação para 3 dias é possível observar a manutenção da morfologia e dimensões apresentadas para 1 dia de interação entre fármaco e MOF, permanecendo em desacordo com morfologia e dimensões apresentadas para a MOF e o fármaco como individualmente.



(a)

(b)

Figura 4.12 - Micrografia Sistema MOF-Amoxicilina com 3 dias de contato e aumento de 1000 vezes (a) e aumento de 2000 vezes (b).

Ao atingir o período de 7 dias de contato, continua-se observando a alteração da morfologia do sistema quando comparado com a morfologia de fármaco e MOF separadamente, porém apresentando diminuição nas dimensões dos agregados em relação aos formados por 1e 3 dias de interação preservando a morfologia não uniforme com caráter esponjoso .

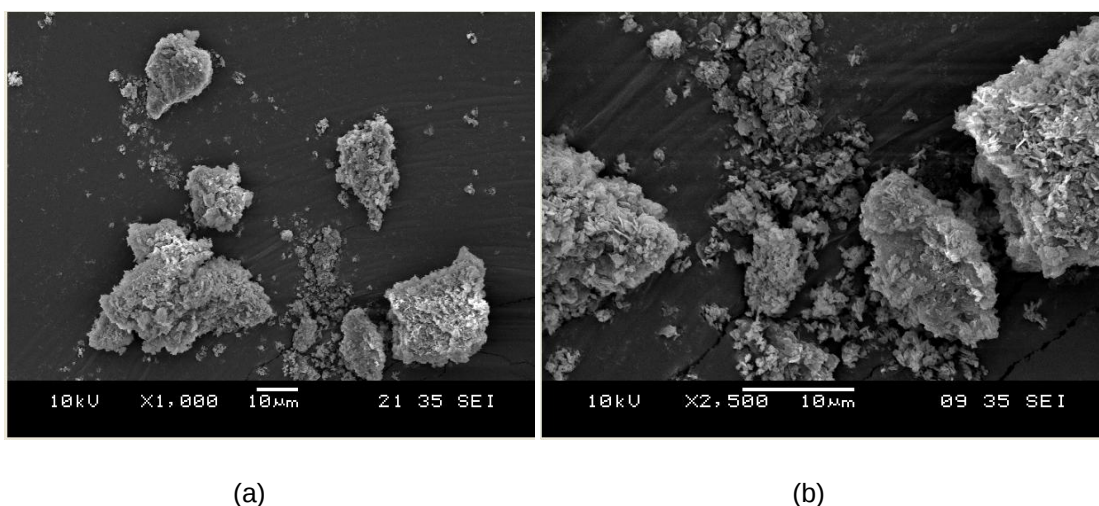


Figura 4.13 - Micrografia Sistema MOF-Amoxicilina com 7 dias de contato e aumento de 1000 vezes (a) e aumento de 2500 vezes (b).

4.4 Absorção eletrônica na região do ultra-violeta visível

Uma solução aquosa de amoxicilina, conforme é apresentado na figura 4.14 apresenta regiões características de absorção no espectro de absorção eletrônica na região do ultravioleta visível em torno de 230 e 272nm^{86,87,88}, o comprimento de onda utilizado para avaliar a amoxicilina nesse estudo foi 272 nm em virtude da maior sensibilidade provocada pela escolha do mesmo.

As leituras de absorbância para soluções aquosas de amoxicilina foram realizadas com concentrações variando de $1,11 \times 10^{-4}$ a $2,23 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$ (Figura 4.14), com o intuito de se mostrar as bandas de absorção características da amoxicilina.

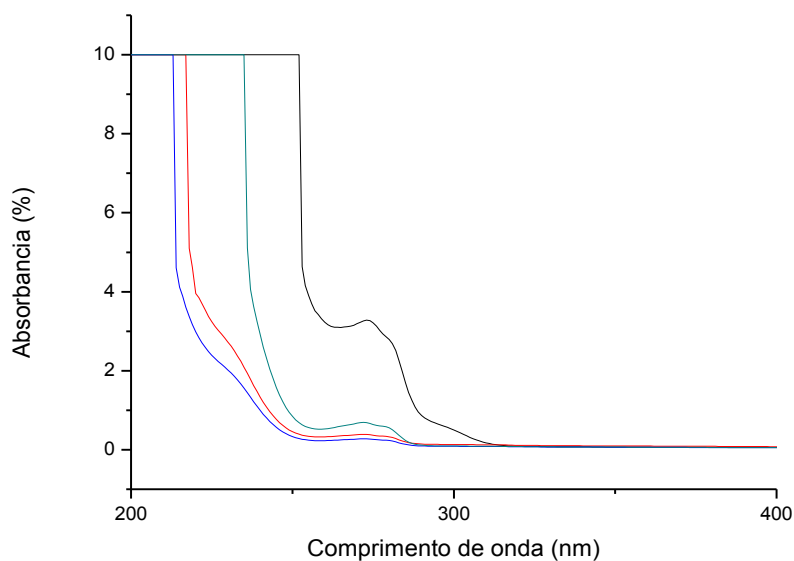


Figura 4.14 - Gráfico com os espectros de absorção na região do UV-VIS de soluções aquosas de amoxicilina B ($2,23 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹, em preto), C ($2,23 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, em vermelho), D ($1,11 \times 10^{-4}$, em azul), E ($5,75 \times 10^{-4}$ mol L⁻¹, em verde).

4.4.1 Sistema Amoxicilina ZnBDC

Soluções aquosas de 30 mg mL⁻¹ de amoxicilina foram submetidas ao contato com 100 mg de [Zn(BDC)(H₂O)₂]_n por tempos iguais a 1, 3 e 7 dias. Os espectros de absorção eletrônica na região do ultravioleta visível para o líquido sobrenadante para os três tempos avaliados, são apresentados em conjunto com o espectro para uma solução aquosa de amoxicilina na figura 4.15.

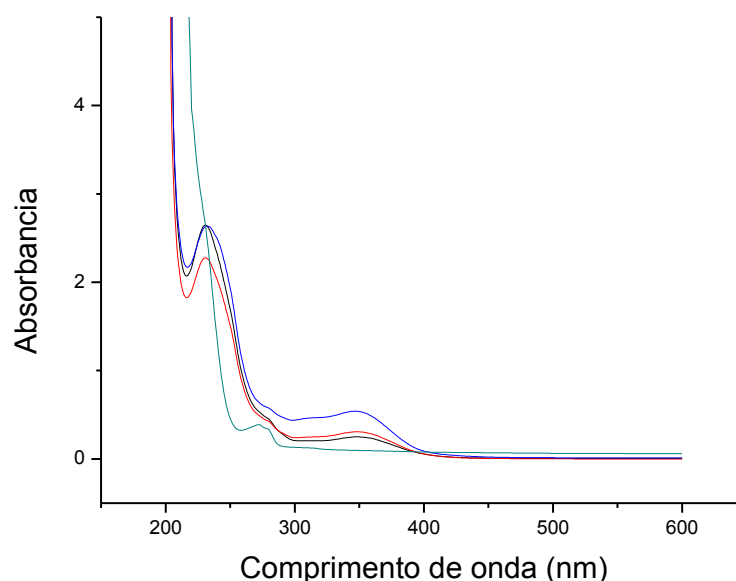


Figura 4.15 - Gráfico com os espectros de absorção na região do UV-VIS dos líquidos sobrenadantes formados por amoxicilina e ZNBDC: 1 dia de contato (preto), 3 dias de contato (vermelho), 7 dias de contato (azul), todos diluídos 250 vezes e solução de amoxicilina

Ao observar-se os espectros obtidos para os diferentes dias de contato entre amoxicilina e MOF, é possível notar a partir de 3 dias, a ausência da banda característica da amoxicilina em 272 nm e o aparecimento de uma nova banda de absorção centrada em 350 nm, quando comparado com o espectro de absorção da solução de amoxicilina, podendo ser indicativo da degradação do fármaco, originando um ou mais produtos de degradação que absorvem nessa faixa de comprimento de onda. Portanto, devido a este evento não foi possível a detecção da amoxicilina. A degradação do fármaco ao interagir com $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ foi confirmada via espectrometria de massas (será discutido na seção 4.9)

4.4.2 Sistema Amoxicilina- ZIF-8

Soluções de 30 mg mL⁻¹ de amoxicilina foram submetidas ao contato com 100 mg de ZIF-8 por 1, 3 e 7 dias. Os espectros para o líquido sobrenadante referente a tais amostras, comparados com o espectro para uma solução aquosa de amoxicilina são apresentados na figura 4.16.

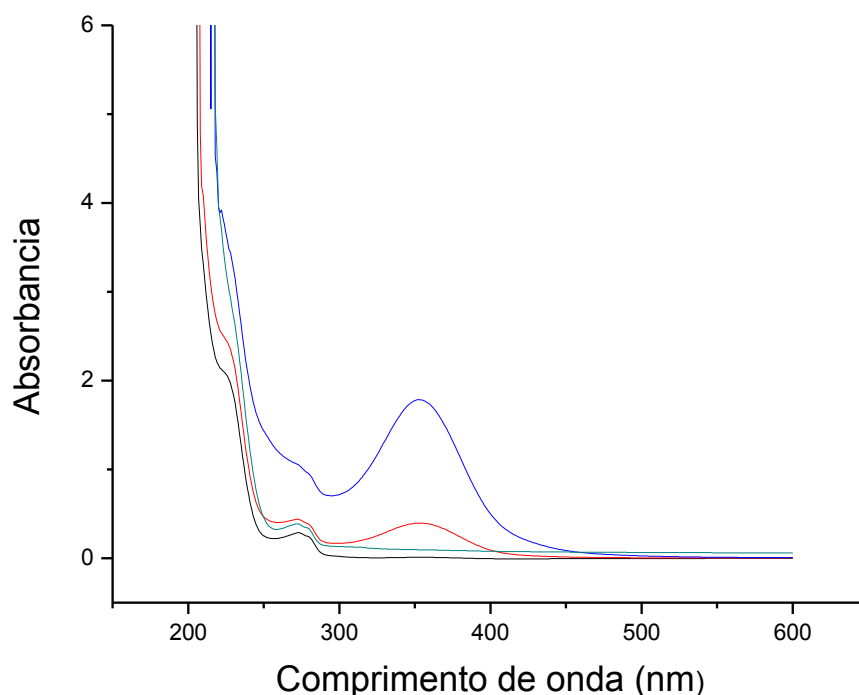


Figura 4.16 - Gráfico com os espectros de absorção na região do UV-VIS dos líquidos sobrenadantes formados por amoxicilina e ZIF-8: 1 dia de contato (preto), 3 dias de contato (vermelho), 7 dias de contato (azul), todos diluídos 250 vezes e solução de amoxicilina

De forma semelhante aos espectros obtidos por amoxicilina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ observa-se, a partir de 3 dias de avaliação, o aparecimento da banda centrada em 350 nm, indicativa da degradação do fármaco ao interagir com ZIF-8, porém nota-se a presença da banda de absorção da amoxicilina em 272 nm em todos os tempos avaliados, o que sugere a presença do fármaco, no entanto, como será mostrado posteriormente, ao caracterizar essas amostras por espectrometria de massas é observado a ausência da amoxicilina após 7 dias de contato entre amoxicilina e ZIF-8.

4.5 Análise Termogravimétrica

4.5.1 ZnBDC

A figura 4.17 apresenta a curva termogravimétrica para a ZnBDC. O perfil termoanalítico obtido para ZNBDC pode ser dividido em duas etapas, as quais

podem ser interpretadas como: perda de água coordenada em duas etapas consecutivas, na primeira tem-se a perda de uma molécula de água (perda de 6,58%) entre 130 a 162°C e a outra molécula de água remanescente ligada ao zinco (perda de 7,093%) entre 163 e 190°C, a segunda etapa corresponde a perda do ligante orgânico em um único estágio (perda de 59,123%), equivalendo a quebra, descoordenação do ácido teraftalico e desintegração da estrutura entre 400 a 600°C, indicativo da formação do óxido metálico¹⁷.

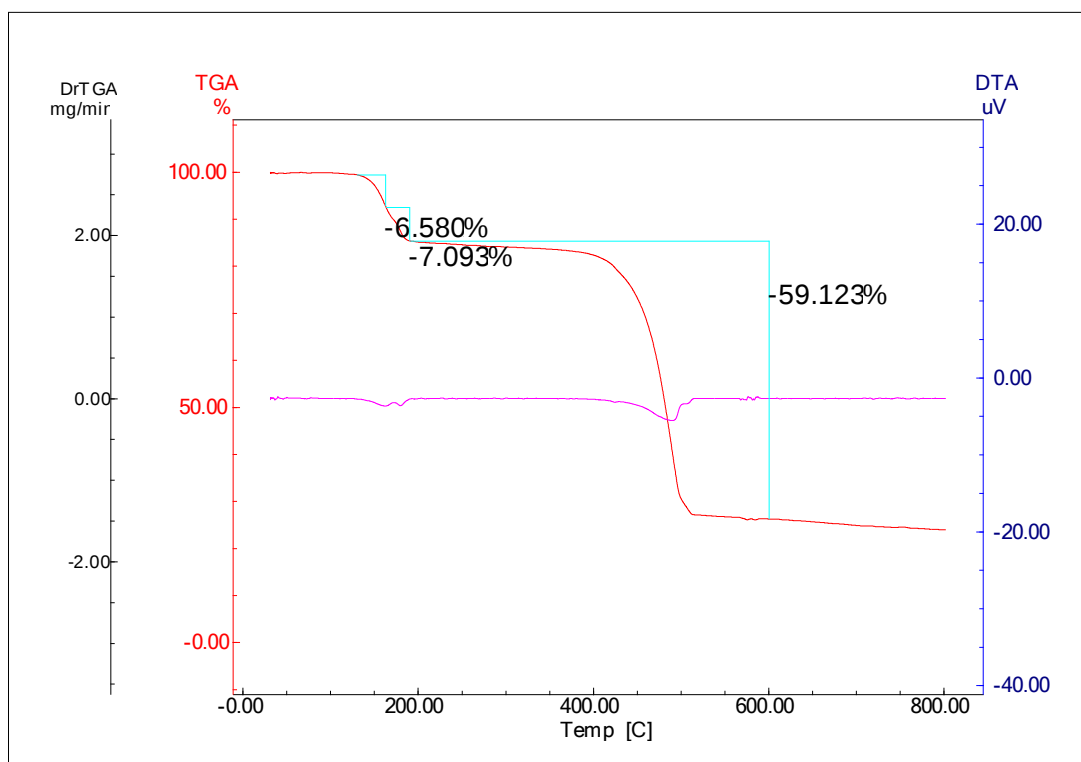
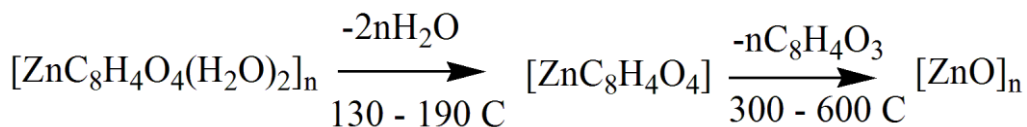


Figura 4.17 - Curva de TG (vermelho), DTG (rosa), para $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$.

Com base nessas informações pode-se propor um mecanismo de decomposição térmica para a MOF, sabe-se que moléculas de água coordenada normalmente são liberadas no intervalo entre 100 e 200°C, com isso obtendo-se dados termogravimétricos esperados para ZnBDC, podendo-se propor o mecanismo abaixo:



4.5.2 ZIF-8

A figura 4.18 apresenta a curva termogravimétrica para a ZIF-8. O perfil termoanalítico obtido para ZIF-8 mostra basicamente uma etapa, a qual pode ser interpretada como: perda da parte orgânica (imidazolato) da MOF entre 350 a 650°C, em duas etapas consecutivas (perda de 60,86%), observando-se no intervalo de 651 a 900°C a formação do óxido metálico equivalente a percentagem de massa residual após a liberação da parte orgânica do material, dados estes que estão de acordo com o encontrado por Ordoñez e colaboradores³².

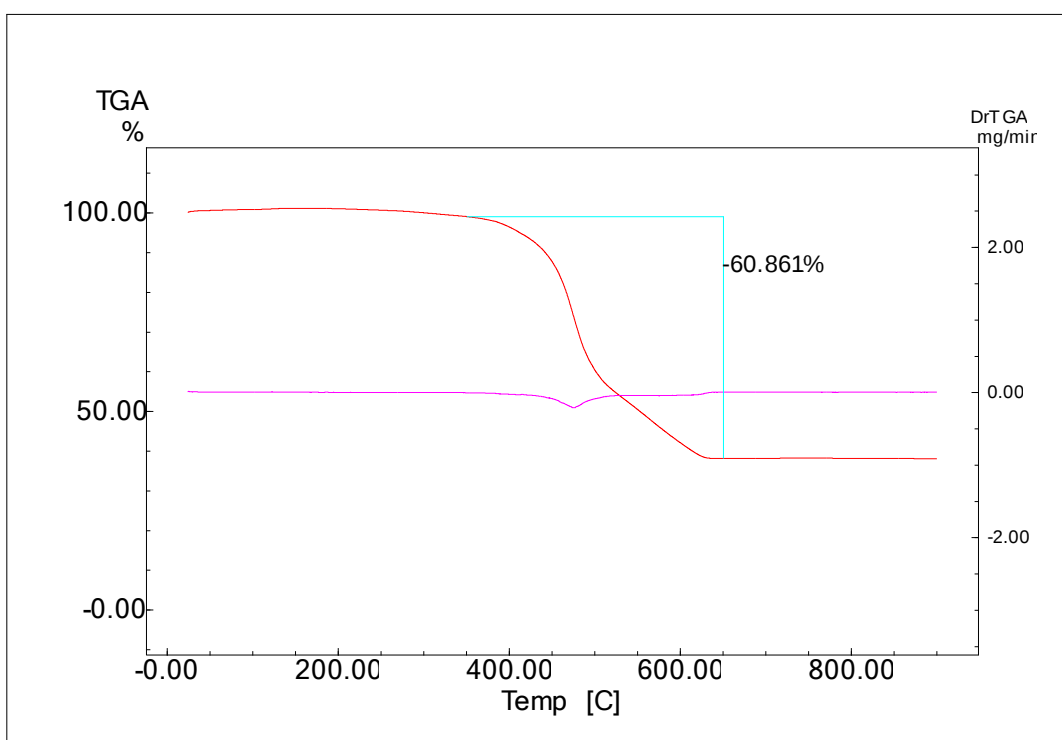


Figura 4.18 - Curva de TG (vermelho) e DTG (rosa) para ZIF-8.

4.5.3 AMOXICILINA

Para a amoxicilina a curva termogravimétrica (TG) está apresentada na figura 4.19, em conjunção com sua derivada (DTG). Nesta curva de TG para a amoxicilina observa-se uma primeira perda de massa (12,045%) na faixa de 65 a 130°C, que pode ser atribuída a desidratação da amoxicilina. Dois eventos consecutivos são observados a partir de 160°C, o primeiro apresentando perda de 11,005% no

intervalo de 160 a 210°C e logo em seguida um outro evento com perda de massa (26,444%) no intervalo de 211 a 320°C sendo interpretados como a decomposição da amoxicilina, outra perda de massa pode ser observada a partir de 370°C, perda de 51,382%, levando a degradação completa da amostra.

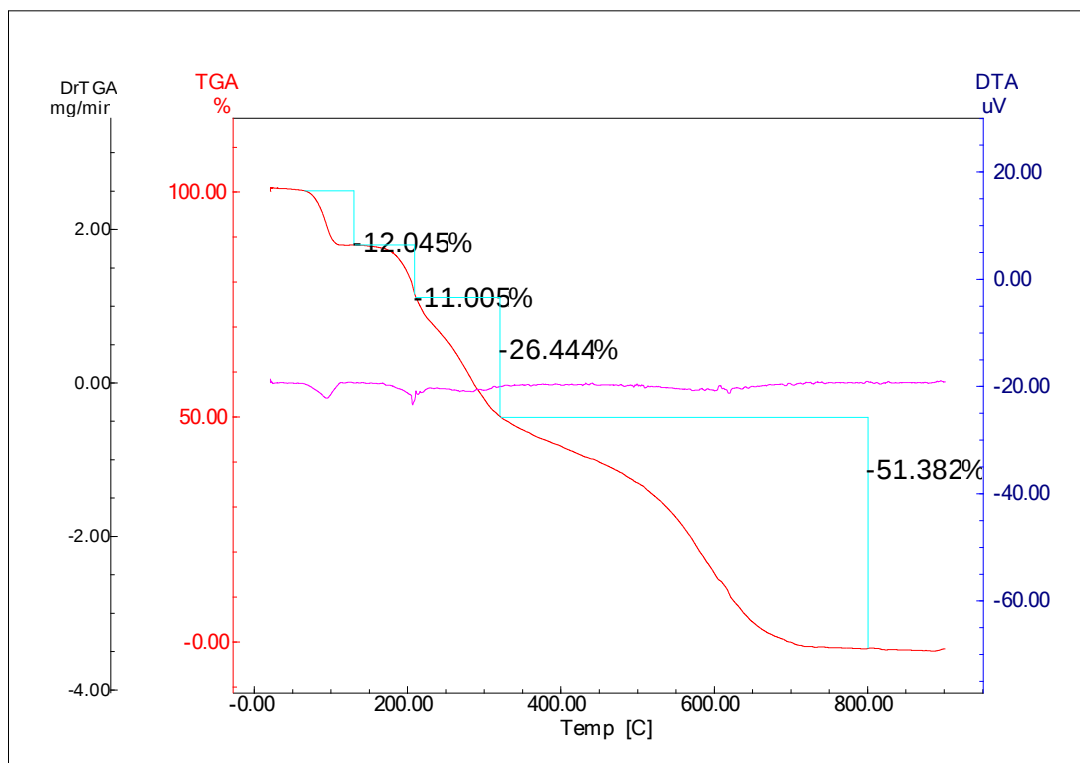


Figura 4.19 - Curva de TG (vermelho) , DTG (rosa), para a amoxicilina

4.5.3.1 Amoxicilina e ZnBDC

De modo a avaliar as prováveis interações entre amoxicilina e ZnBDC, foram realizadas análises termogravimétricas para os sólidos precipitados formados pelo contato entre a solução aquosa do fármaco com a MOF obtidos em 1, 3 e 7 dias de avaliação.

Nas figuras 4.20, 4.21 e 4.22 estão apresentadas as curvas de TG, DTG para os sistemas obtidos em tempos diferentes. Podendo-se observar que as três curvas de TGA obtidas para os diferentes tempos de avaliação apresentam o mesmo perfil entre si, quando comparadas com a curva de TG obtida para a amoxicilina apresentam um deslocamento para a direita referente ao segundo e terceiro evento e para a esquerda no quarto, diferença essa que pode ser oriunda, conforme será

visto na apresentação e discussão dos espectros de massas, para essas mesmas amostras devido a formação de 3 produtos de degradação da amoxicilina. O terceiro e quarto eventos apresentados nas curvas de AMX-ZNBDC podem ser atribuídos a decomposição da amoxicilina e seus prováveis produtos de degradação e perda da parte orgânica da MOF, levando em consideração que esses eventos estão na faixa de 300 a 600°C. As perdas de massa para cada tempo de reação podem ser interpretadas como:

- (i) Sistema AMX-ZNBDC-1D: nesta curva de TG pode ser observada a presença de quatro eventos. A primeira perda de massa (10,045%) no intervalo de 50 a 120°C, atribuída a desidratação da amoxicilina, observando-se ausência de um possível evento de perda de água de coordenação da MOF. A segunda perda de massa (29,329%) no intervalo de 170 a 330°C interpretada como início da decomposição térmica do fármaco e seus prováveis produtos de degradação, a terceira (22,729%) e a quarta (19,781%) em 331 a 475°C e 476 a 600°C respectivamente, podem ser interpretados como a decomposição térmica dos produtos de degradação da amoxicilina e amoxicilina e a parte orgânica da MOF, levando a formação do óxido metálico, deve ser levado em consideração que mesmo não tendo sido efetuado caracterização por espectrometria de massas para esses sistemas observa-se a presença de amoxicilina no sólido precipitado com 3 dias de avaliação, fato este que leva a crer a presença de amoxicilina nesta amostra.
- (ii) Sistema AMX-ZNBDC-3D: nesta curva de TG é observada a presença de quatro eventos. A primeira perda de massa (10,029%) no intervalo de 40 a 115°C, atribuída a desidratação da amoxicilina, observando-se ausência de um possível evento indicativo da perda de água de coordenação da MOF, a segunda perda de massa (31,632%) no intervalo de 170 a 330°C interpretada como início da decomposição térmica do fármaco e seus prováveis produtos de degradação, a terceira (20,232%) e a quarta (22,358%) em 331 a 465°C e 466 a 600°C respectivamente, podem ser interpretados como a decomposição térmica dos produtos de degradação da amoxicilina e

amoxicilina e a parte orgânica da MOF, sendo indicativo da formação do óxido metálico.

- (iii) Sistema AMX-ZNBDC-7D: nesta curva de TG visualiza-se a presença de quatro eventos. A primeira perda de massa (10,208%) no intervalo de 50 a 120°C, atribuída a desidratação dos prováveis produtos de degradação da amoxicilina, observando-se ausência de um possível evento indicativo da perda de água de coordenação da MOF, a segunda perda de massa (30,649%) no intervalo de 170 a 330°C interpretada como início da decomposição térmica dos prováveis produtos de degradação da amoxicilina, a terceira (22,146%) e a quarta (18,030%) em 331 a 445°C e 446 a 600°C, respectivamente, podem ser interpretados como a decomposição térmica dos produtos de degradação da amoxicilina e a parte orgânica da MOF, sendo indicativo da formação do óxido metálico.

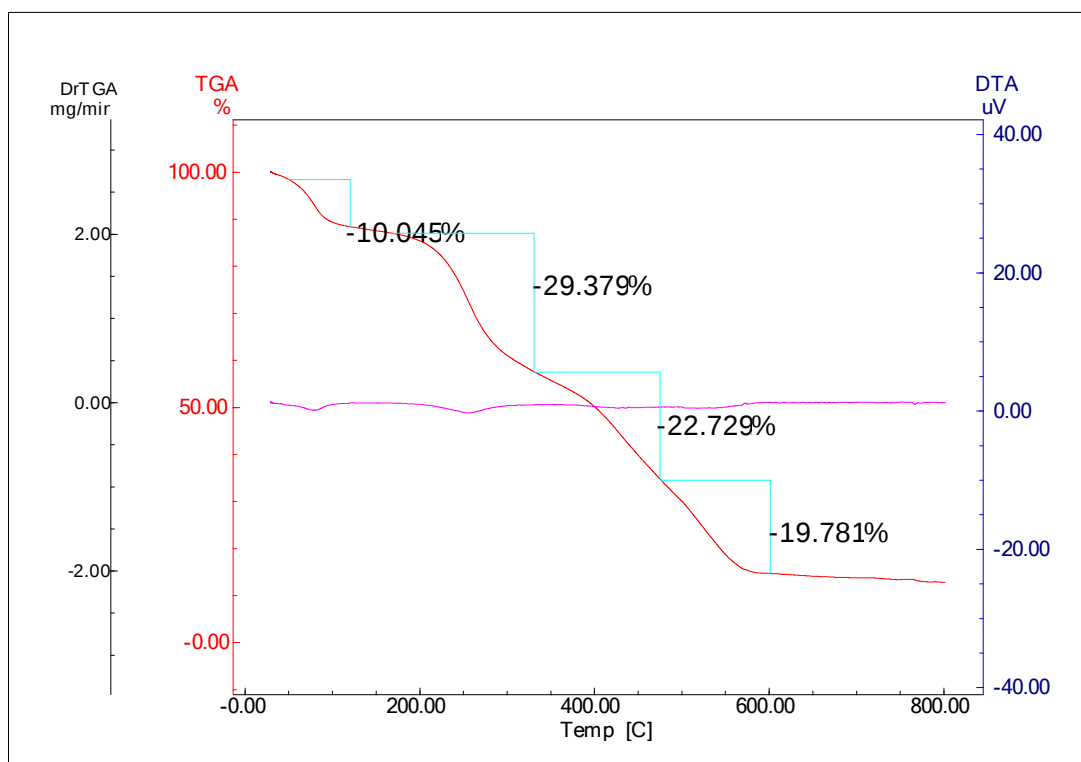


Figura 4.20 - Curva de TG, DTG para sólido precipitado do sistema formado por amoxicilina e $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ para tempo de 1 dia.

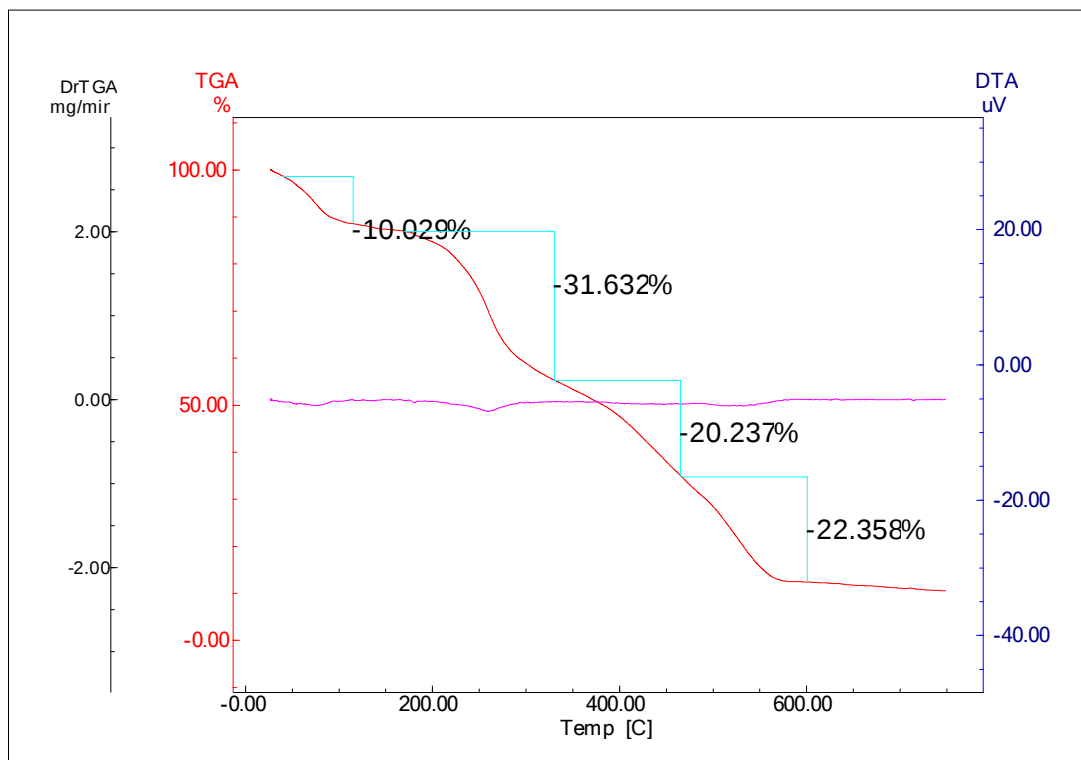


Figura 4.21 - Curva de TG, DTG e DTA para sólido precipitado do sistema formado por amoxicilina e $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ para tempo de 3 dias.

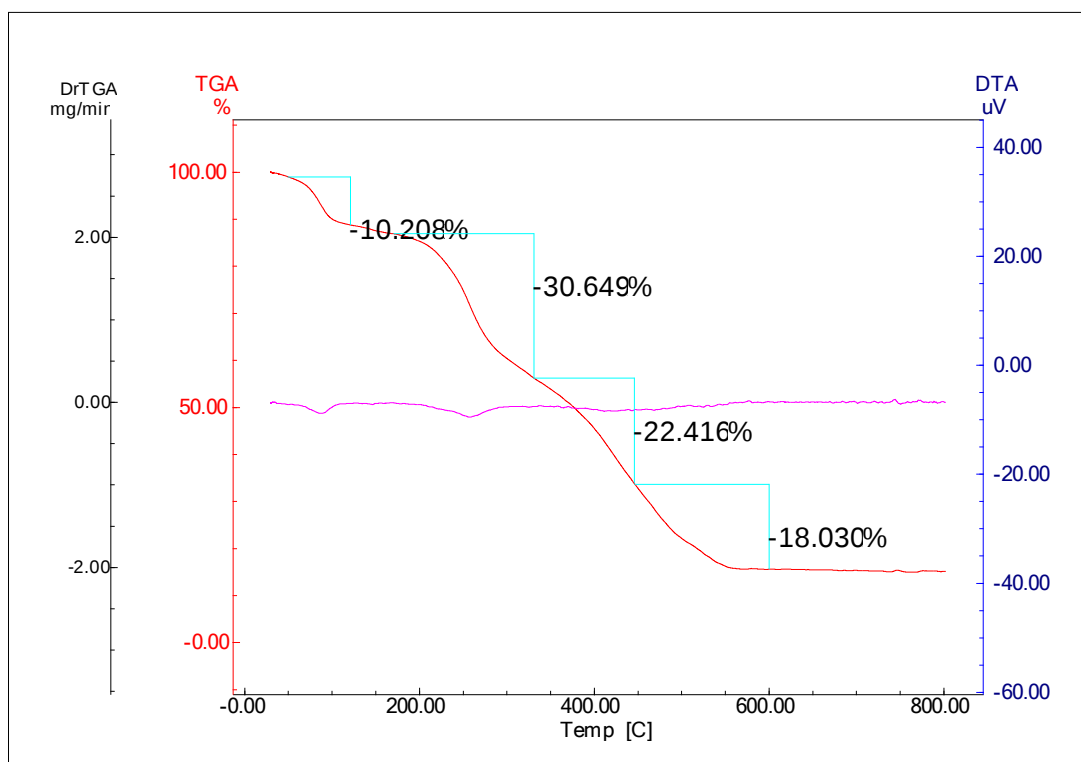


Figura 4.22 - Curva de TG, DTG para sólido precipitado do sistema formado por amoxicilina e $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ para tempo de 7 dias

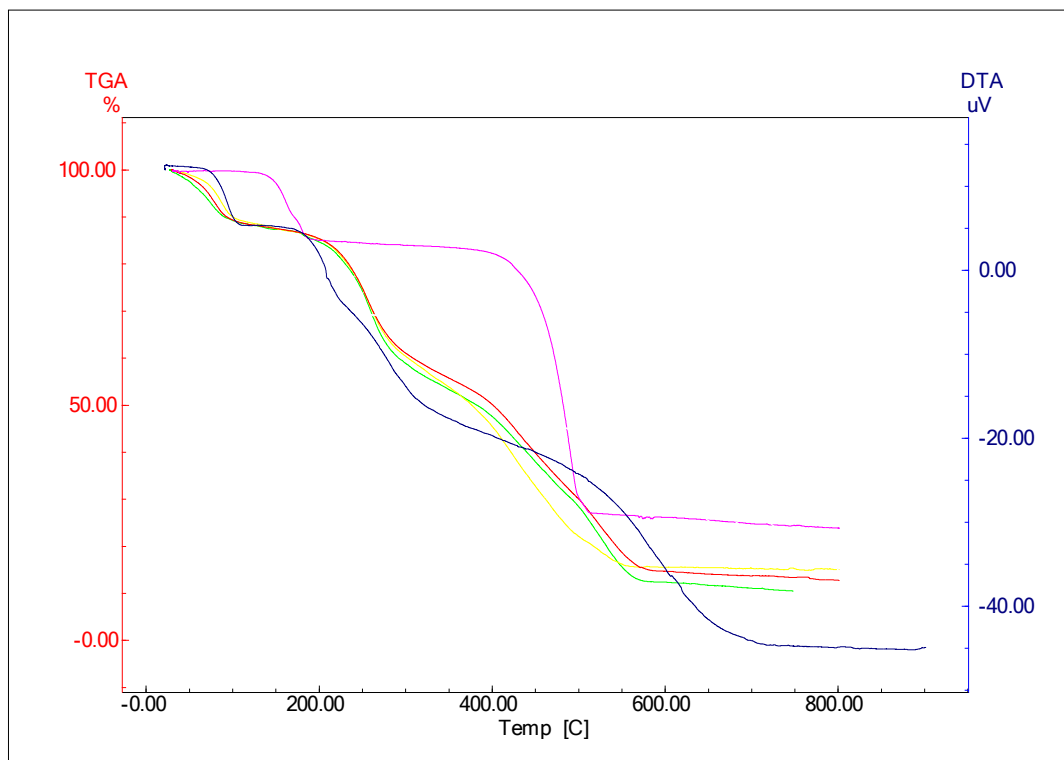


Figura 4.23 - Sobreposição de curvas de TG para ZNBDC com amoxicilina, 1 dia (vermelho), 3 dias (Verde), 7dias (amarelo), ZNBDC (rosa) e amoxicilina (azul).

De modo a avaliar as prováveis interações entre amoxicilina e ZnBDC, foram realizadas análises termogravimétricas para os líquidos sobrenadantes liofilizados obtidos a partir 1, 3 e 7 dias de análise, através do contato da MOF com solução aquosa do fármaco.

Nas figuras 4.24, 4.25 e 4.26 estão apresentadas as curvas de TG para os líquidos sobrenadantes dos sistemas obtidos em tempos diferentes. As perdas de massa para cada tempo de reação serão interpretadas como:

- (i) Sistema AMX-ZNBDC-1D: nesta curva de TG é observada a presença de quatro eventos, apresentando um deslocamento para a direita referente ao segundo e terceiro e no quarto quando comparado com a curva de Tg da amoxicilina, diferença essa que conforme visto na discussão de TG para o sólido pode ser atribuído a presença de 3 produtos de degradação oriundos da amoxicilina. A primeira perda de massa (4,856%) no intervalo de 40 a 90°C, atribuída a desidratação residual da amoxicilina, a segunda perda de massa (3,760%) no intervalo de 130 a 187°C interpretada como início da decomposição térmica do fármaco e seus prováveis produtos de degradação, a terceira (20,372%) e a quarta (41,93%) em 188 a 330°C e 331 a 635°C respectivamente, podem ser interpretados como a decomposição térmica dos produtos de degradação da amoxicilina e amoxicilina.
- (ii) Sistema AMX-ZNBDC-3D: nesta curva de TG é observada a presença de cinco eventos. A primeira perda de massa (4,174%) no intervalo de 40 a 90°C, atribuída a desidratação residual da amoxicilina, a segunda perda de massa (3,448%) no intervalo de 130 a 185°C interpretada como início da decomposição térmica do fármaco e seus prováveis produtos de degradação, a terceira (22,232%) a quarta (25,771%), e a quinta perda de massa (15,003%) em 186 a 330°C e 331 a 585°C e 586 a 740°C, respectivamente, podem ser interpretados como a decomposição térmica dos produtos de degradação da amoxicilina e amoxicilina.
- (iii) Sistema AMX-ZNBDC-7D: nesta curva de TG é visualizado a presença de quatro eventos. A primeira perda de massa (5,326%) no intervalo de

40 a 90°C, atribuída a desidratação residual dos produtos de degradação da amoxicilina, a segunda perda de massa (27,996%) no intervalo de 117 a 315°C interpretada como início da decomposição térmica dos produtos de degradação do fármaco, a terceira (30,367%) e a quarta (12,959%) em 318 a 515°C e 516 a 630°C respectivamente, podem ser interpretados como a decomposição térmica dos produtos de degradação da amoxicilina.

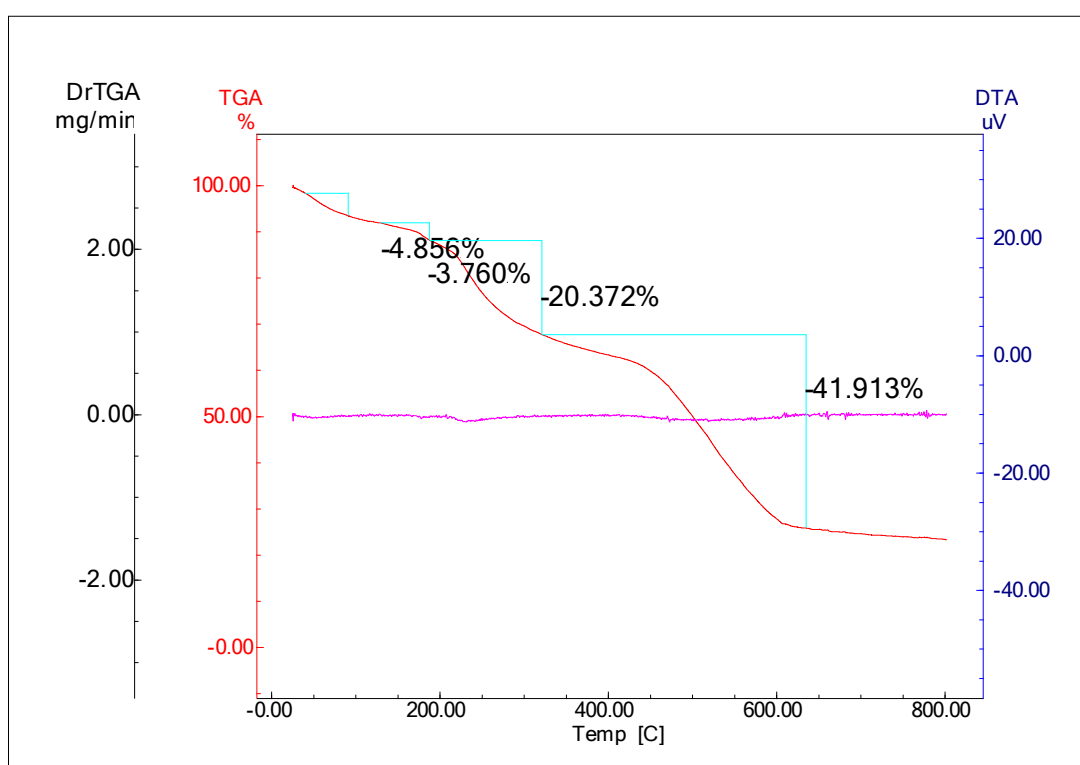


Figura 4.24 - Curva de TG (vermelho), DTG (rosa), para líquido sobrenadante do sistema formado por amoxicilina e $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ com 1 dia de avaliação.

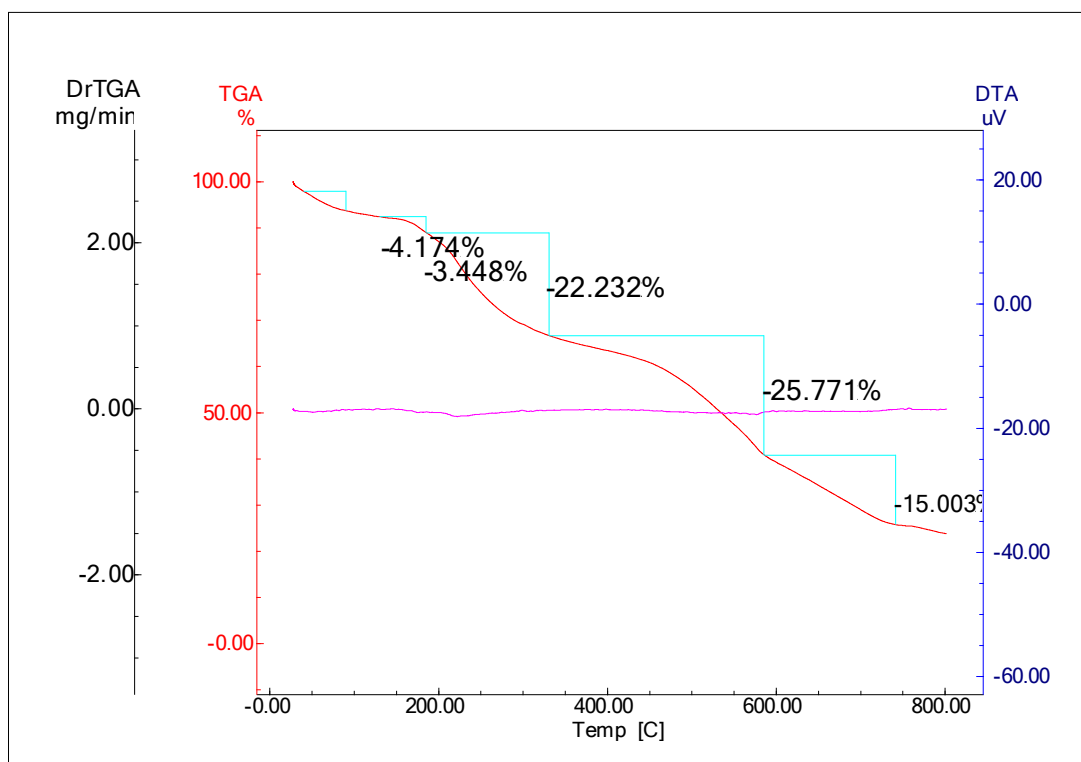


Figura 4.25 - Curva de TG (vermelho), DTG (rosa), para líquido sobrenadante do sistema formado por amoxicilina e $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ com 3 dias de avaliação.

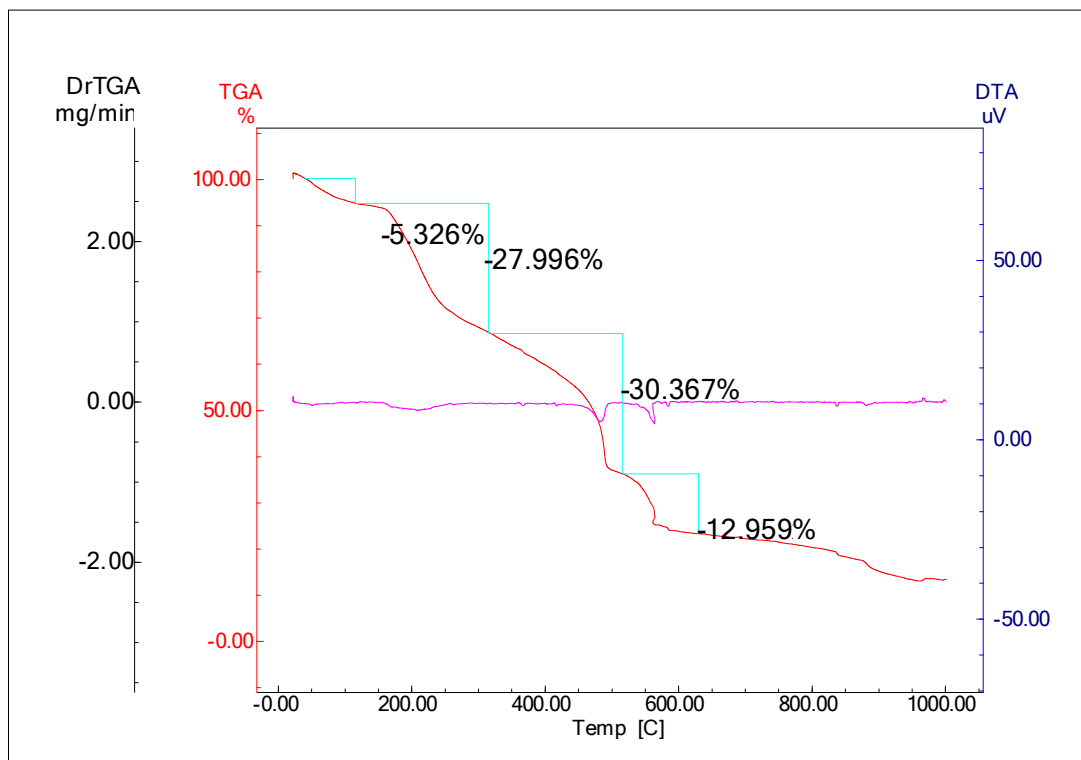


Figura 4.26 - Curva de TG (vermelho), DTG (rosa), para líquido sobrenadante do sistema formado por amoxicilina e $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ com 7 dias de avaliação.

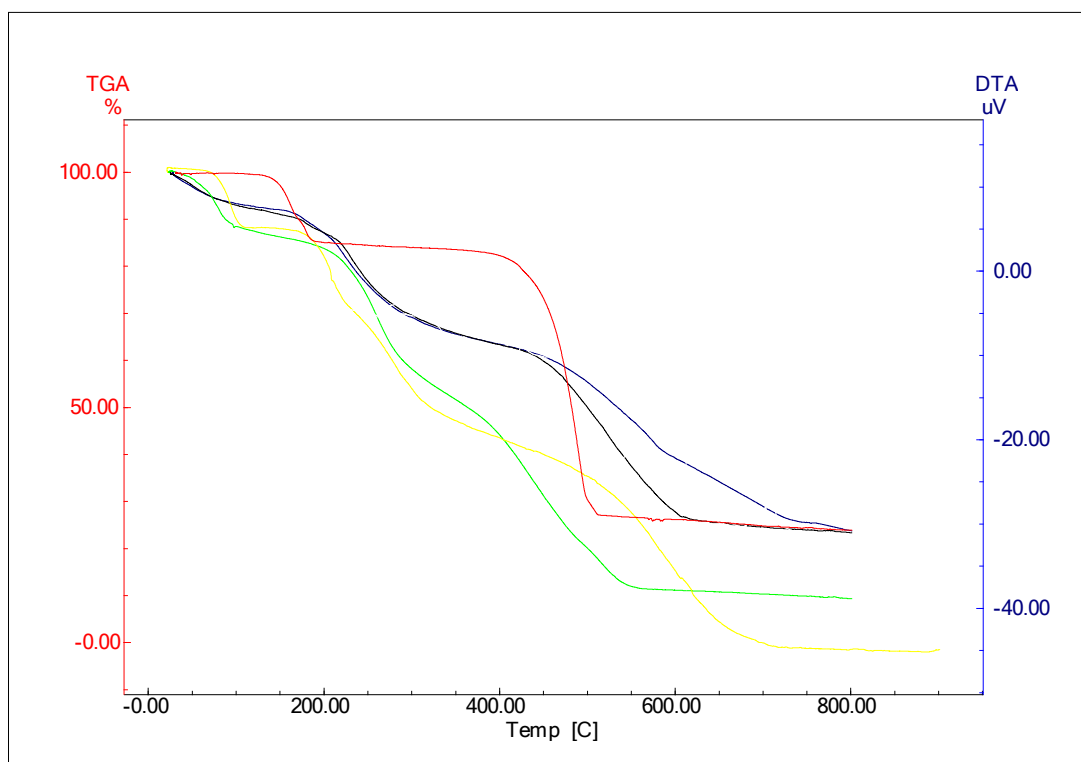


Figura 4.27 - Sobreposição de curvas de TGA para líquido sobrenadante formado a partir de ZNBDC com amoxicilina, 1 dia (preto), 3 dias (azul), 7 dias (verde), ZNBDC (vermelho) e amoxicilina (amarelo).

Os sistemas formados por amoxicilina e ZIF-8, apresentaram eventos térmicos semelhantes aos exibidos pela ZnBDC, portanto, terão sua discussão apresentada nos anexos dessa dissertação.

4.5.4 GENTAMICINA E ZnBDC

Na figura 4.28 está apresentada a curva termogravimétrica (TG) em conjunção com sua derivada (DTG) para o sulfato de gentamicina. Através desta curva pode-se verificar que a gentamicina apresenta uma primeira perda na faixa de 40 a 100°C (perda de 9,048%), sendo indicativo de perda de água de hidratação adsorvida pelo fármaco, uma vez que o mesmo é higroscópico. Observa-se o início da decomposição da gentamicina com dois eventos consecutivos com o primeiro iniciando em 225°C até aproximadamente 258°C, com 12,455% e o segundo no intervalo de 259 a 332°C com perda de 28,875% para este evento, uma última perda de massa pode ser observada a partir de 390°C levando a degradação completa da gentamicina.

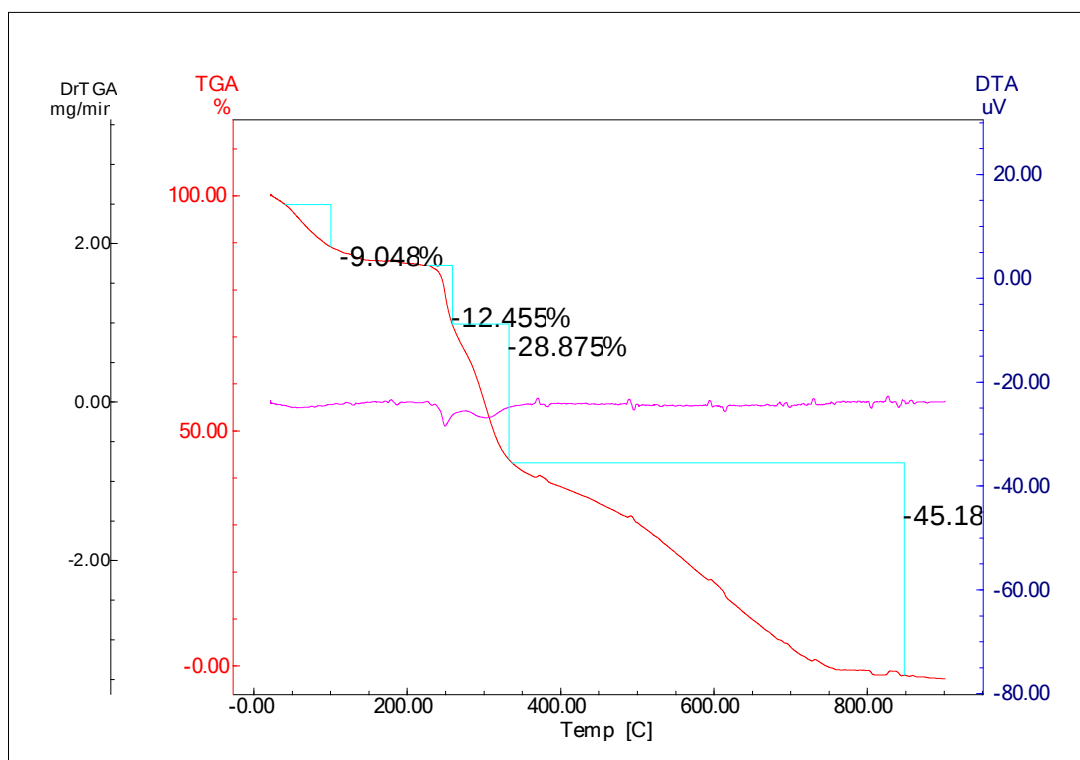


Figura 4.28 - Curva de TG (vermelho), DTG (rosa), para gentamicina

De modo a avaliar as prováveis interações entre gentamicina e a MOF, foram realizadas análises termogravimétricas para os sólidos precipitados dos sistemas obtidos com 1, 3 e 7 dias ao se expor solução de gentamicina com a MOF.

As figuras 4.29, 4.30 e 4.31 apresentam as curvas de TG para os sistemas obtidos em tempos diferentes. Pode-se verificar, através da comparação das curvas de TG obtidas para os diferentes tempos de avaliação com as curvas da MOF e fármaco isoladas, que praticamente não se observa diferença das curvas obtidas para os sistemas com relação à curva de TG obtida para a MOF, podendo-se observar, basicamente, a presença de dois eventos para cada tempo reacional, conforme a descrição abaixo:

- (i) Sistema GEN-ZNBDC-1D: perda de água coordenada em etapas consecutivas, na primeira etapa tem-se a perda de uma molécula de água (perda de 6,651%) entre 130 e 165°C e a segunda etapa havendo perda da outra molécula de água remanescente ligada ao zinco (perda de 6,540%) entre 166 e 211°C, a terceira etapa (perda de

60,119%) corresponde a perda do ligante orgânico em um único estágio, equivalendo a quebra, descoordenação do ácido teraftalico e desintegração da estrutura¹⁷ entre 211 e 550°C, sendo indicativo da formação do óxido metálico

- (ii) Sistema GEN-ZNBDC-3D: perda de água coordenada em etapas consecutivas, na primeira etapa tem-se a perda de uma molécula de água (perda de 6,997%) entre 130 e 165°C e a segunda etapa havendo perda da outra molécula de água remanescente ligada ao zinco (perda de 5,619%) entre 167 e 210°C, a terceira etapa corresponde a perda do ligante orgânico em um único estágio, equivalendo a quebra, descoordenação do ácido teraftalico e desintegração da estrutura¹⁷ entre 211 e 550°C (perda de 58,458%), sendo indicativo da formação do óxido metálico.
- (iii) Sistema GEN-ZNBDC-7D: perda de água coordenada em etapas consecutivas, na primeira etapa tem-se a perda de uma molécula de água (perda de 6,085%) entre 130 e 160°C e a segunda etapa havendo perda da outra molécula de água remanescente ligada ao zinco (perda de 5,763%) entre 161 e 210°C, a terceira etapa corresponde a perda do ligante orgânico em um único estágio, equivalendo a quebra, descoordenação do ácido teraftalico e desintegração da estrutura¹⁷ entre 211 e 550°C (perda de 57,012%), sendo indicativo da formação do óxido metálico.

Observando o comportamento térmico para os três tempos avaliados nota-se que as três curvas de TG apresentam o mesmo comportamento, evidenciando ausência da influência do tempo de avaliação entre fármaco e MOF em uma possível interação entre gentamicina e MOF.

Com base nesses resultados inferiu-se que basicamente não se observa uma interação entre a gentamicina e a MOF, colaborando as caracterizações obtidas pelo MEV, espectrometria de massas, e DRX, IR, nas quais conforme pode ser observado na discussão das referidas caracterizações a ausência de gentamicina na MOF para os diversos tempos avaliados (1, 3 e 7 dias). Corroborando também os

estudos de docking molecular, nos quais não se observa interação entre gentamicina e a MOF.

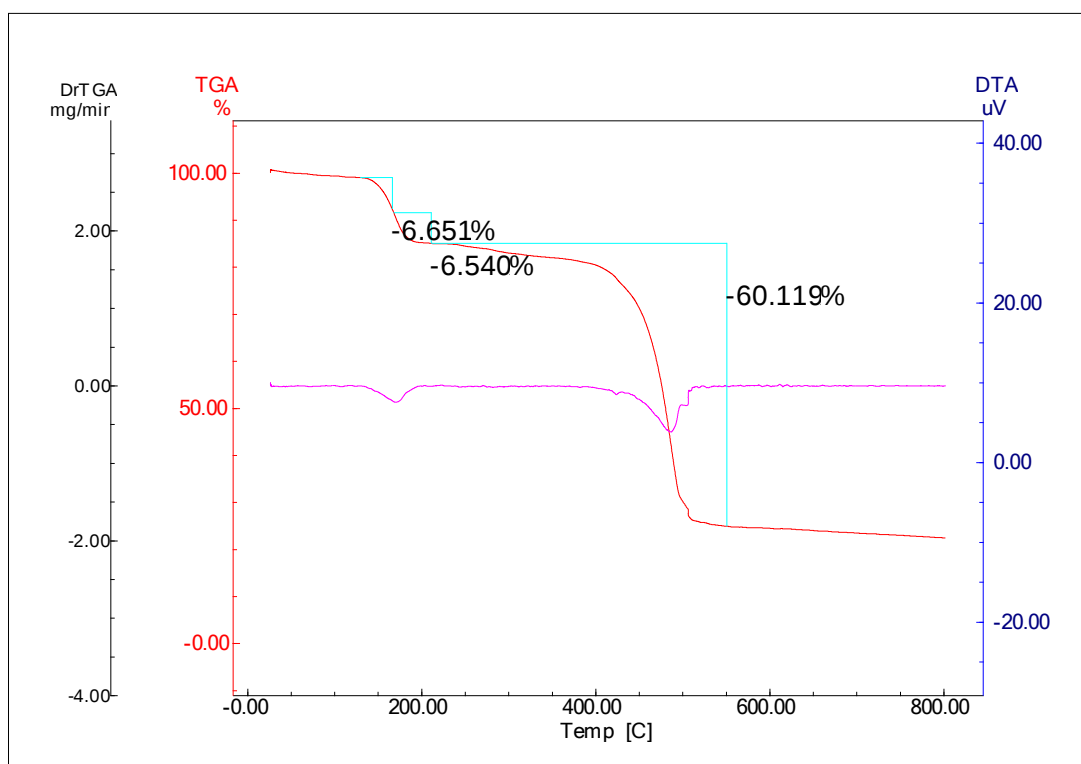


Figura 4.29 - Curva de TG (vermelho), DTG (rosa), para sólido precipitado do sistema formado por gentamicina e $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ para 1 dia de avaliação.

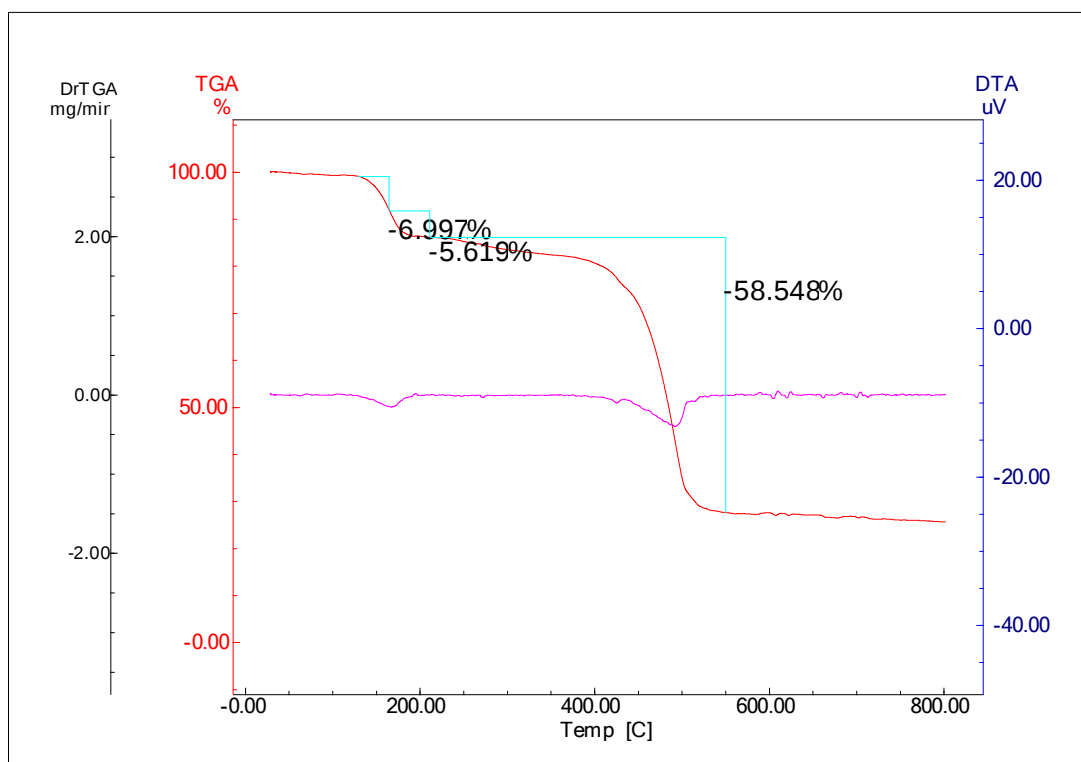


Figura 4.30 - Curva de TG (vermelho), DTG (rosa), para sólido precipitado do sistema formado por gentamicina e $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ para 3 dias de avaliação.

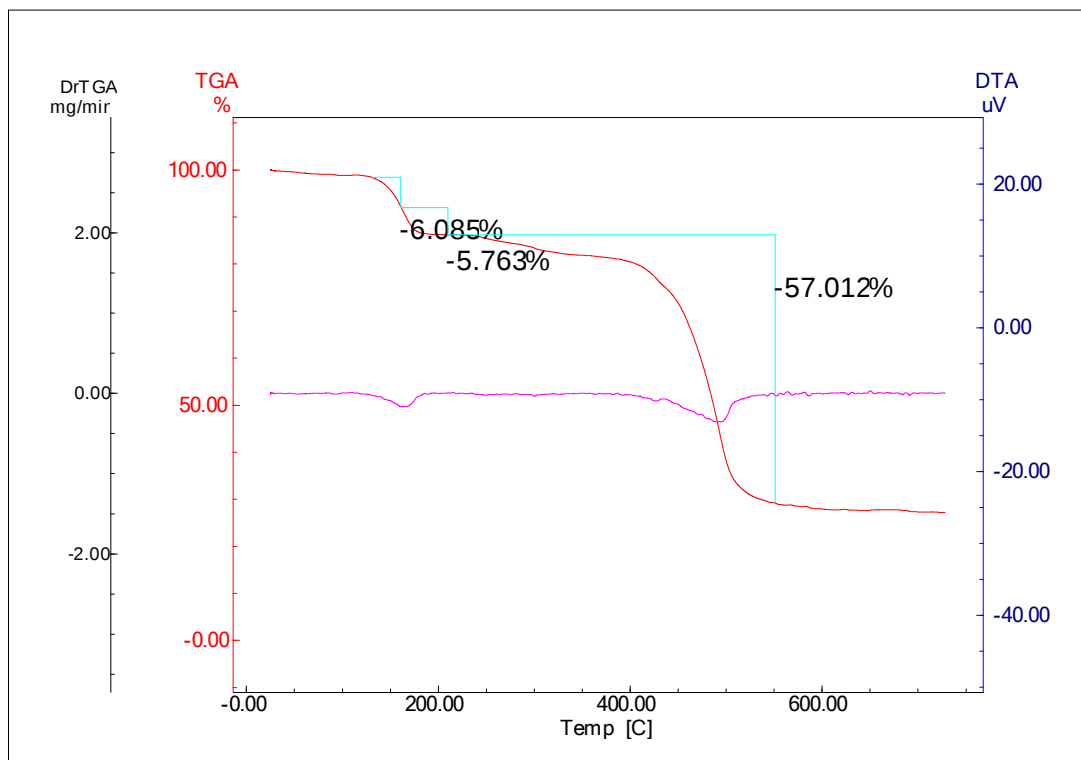


Figura 4.31 - Curva de TG (vermelho), DTG (rosa), para sólido precipitado do sistema formado por gentamicina e $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ para 7 dias de avaliação.

4.6 Análise Térmica Diferencial

A análise térmica diferencial foi realizada com o intuito de se observar os fenômenos químicos ocorridos nos sistemas, correlacionando com as curvas de TGs das amostras.

4.6.1 ZnBDC

Conforme se observa na figura 4.32 tem-se a representação da curva de DTA para a $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$. Nesta curva se observa dois primeiros eventos consecutivos, ambos apresentando características de eventos endotérmicos, sendo indicativo da liberação de moléculas de água de coordenação no intervalo de 130 a 210°C, conforme pode ser observado na curva de DTA, na qual temos a perda de água em dois eventos, seguido a esse evento observamos três eventos consecutivos, com característica de eventos exotérmicos, os quais, de acordo com o observado na curva de TG, podem ser atribuídos à quebra descoordenação do ácido teraftalico e desintegração da estrutura¹⁷.

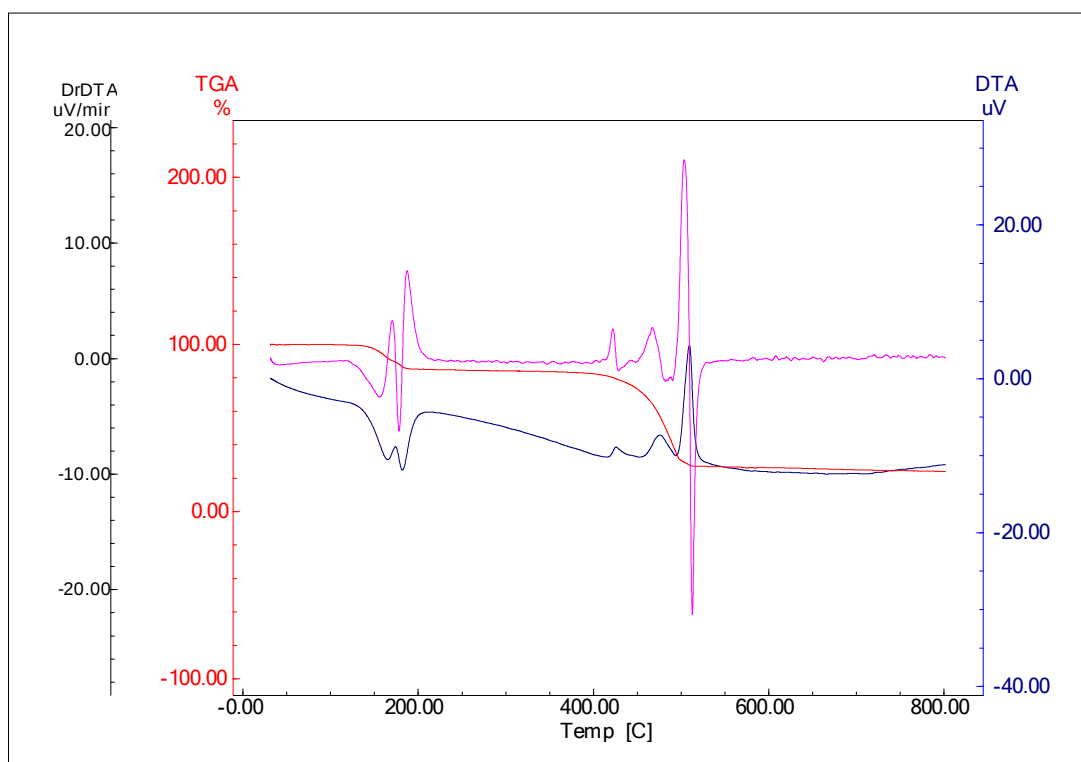


Figura 4.32 - Curva de DTA (azul), TG (vermelho) e DTG (rosa) para $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$

4.6.2 ZIF-8

A curva de DTA apresentada para a ZIF-8 na figura 4.33, revela a presença de eventos térmicos começando em 278°C e terminando em 750°C, indicando a decomposição térmica da parte orgânica da ZIF (imidazolato), restando o óxido metálico.

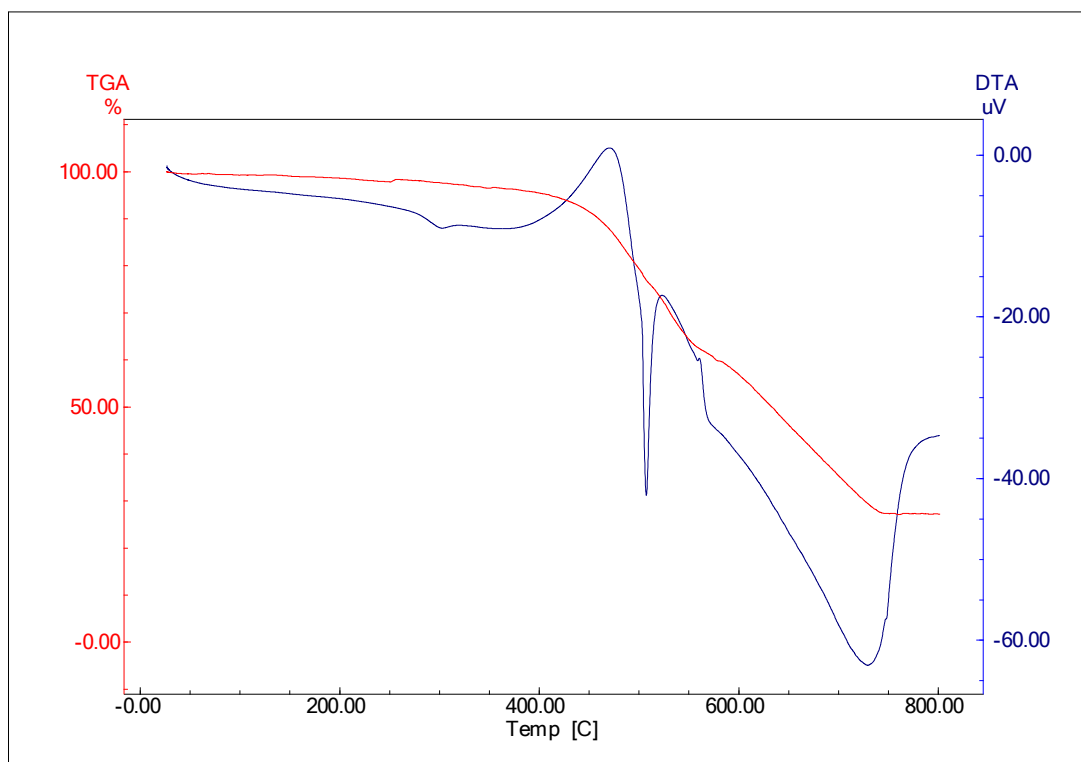


Figura 4.33 - Curva de DTA (azul), TG (vermelho) para ZIF-8.

4.6.3 GENTAMICINA

A figura 4.34 é referente à curva de DTA para o sulfato de gentamicina, na qual pode ser observado primeiramente um evento com característica endotérmica no intervalo de 50 a 100°C, o qual pode ser atribuído a perda de água de hidratação do fármaco, haja vista que o mesmo é higroscópico, corroborando o observado nessa faixa de temperatura para a curva de TG. Seguido a esse evento, observam-se dois eventos exotérmicos no intervalo de 245 a 290°C, os quais são referentes a decomposição da gentamicina e um último evento, observado a partir de 350°C, apresentando uma banda larga, com característica exotérmica, o qual pode ser atribuído a decomposição do sulfato.

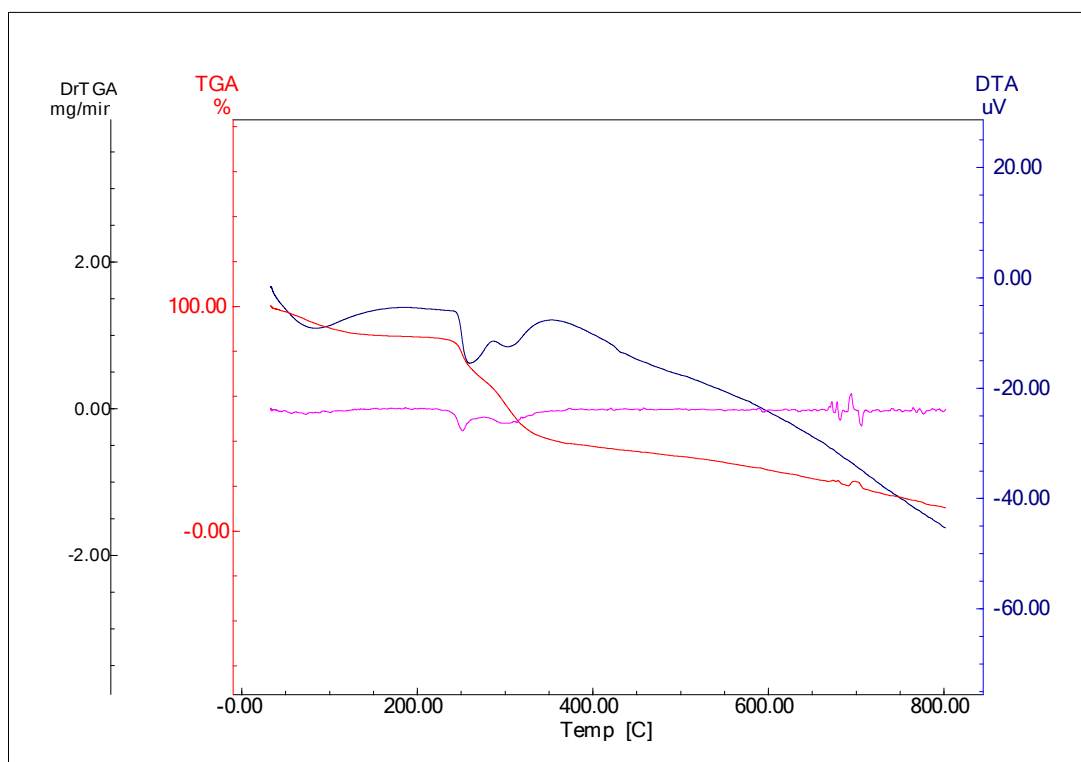


Figura 4.34 - Curva de DTA (azul), TG (vermelho) e DTG (rosa) para gentamicina

4.6.4 AMOXICILINA

Na figura 4.35 é apresentada a curva de DTA para a amoxicilina, onde pode ser observada a presença de um evento endotérmico no intervalo de 65 a 130°C, o qual pode ser atribuído a perda de água de hidratação do fármaco conforme observado na curva de TG para essa amostra nesse mesmo intervalo de temperatura. Seguido a esse evento é observado um evento partir de 160°C, com característica exotérmica no intervalo de 160 a 210°C, atribuído ao início da decomposição térmica da amoxicilina e um evento exotérmico na faixa de 530 a 690°C atribuído como o fim da decomposição térmica da amoxicilina.

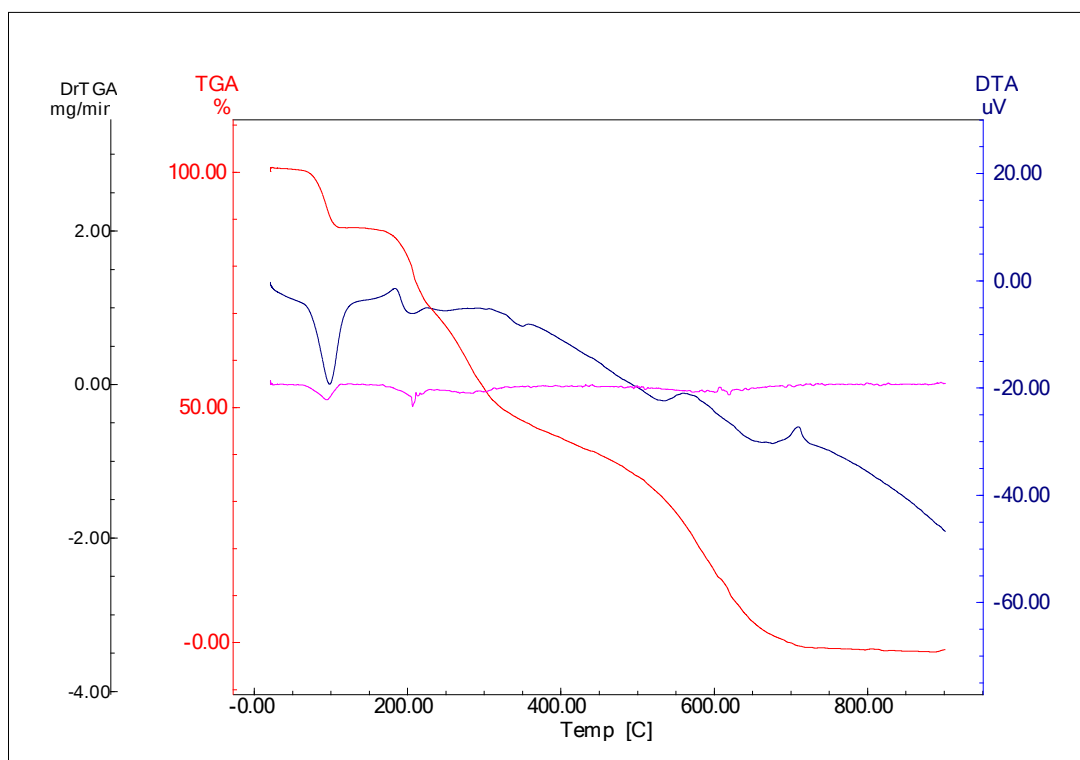


Figura 4.35 - Curva de DTA (azul), TG (vermelho) e DTG (rosa) para amoxicilina.

4.6.5 GENTAMICINA E ZnBDC

As figuras 4.36, 4.37 e 4.38 apresentam as curvas de DTA obtidas para os diferentes tempos de avaliação entre gentamicina e ZnBDC. Conforme observado na curva de TG para as mesmas amostras, não se observa uma diferença significativa entre a curva de DTA obtida para a MOF e as curvas de DTA obtidas para os diferentes tempos de reação, as quais apresentam sua interpretação abaixo:

- (i) Sistema GEN-ZNBDC-1D: Nesta curva se observa um primeiro evento, apresentando característica de evento endotérmico, sendo indicativo da liberação de moléculas de água de coordenação no intervalo de 130 a 210°C, conforme pode ser observado na curva de DTA. Seguido a esse evento observamos três eventos consecutivos no intervalo de 400 a 550°C, com característica de eventos exotérmicos, os quais podem ser atribuídos a: quebra descoordenação do ácido teraftalico e desintegração da estrutura¹⁷, corroborando os eventos observados na curva de TG.

- (ii) Sistema GEN-ZNBDC-3D: Nesta curva se observa um primeiro evento consecutivo, apresentando característica de eventos endotérmico, sendo indicativo da liberação de moléculas de água de coordenação no intervalo de 130 a 210°C, conforme pode ser observado na curva de DTA. Seguido a esse evento observamos três eventos consecutivos no intervalo de 400 a 550°C, com característica de eventos exotérmicos, os quais podem ser atribuídos à quebra descoordenação do ácido teraftálico e desintegração da estrutura¹⁷, corroborando os eventos observados na curva de TG.
- (iii) Sistema GEN-ZNBDC-7D: Nesta curva se observa um primeiro evento com característica de evento endotérmico, sendo indicativo da liberação de moléculas de água de coordenação no intervalo de 130 a 210°C, conforme pode ser observado na curva de DTA. Seguido a esse evento observamos três eventos consecutivos no intervalo de 400 a 550°C, com característica de eventos exotérmicos, os quais podem ser atribuídos à quebra descoordenação do ácido teraftálico e desintegração da estrutura¹⁷, corroborando os eventos observados na curva de TG.

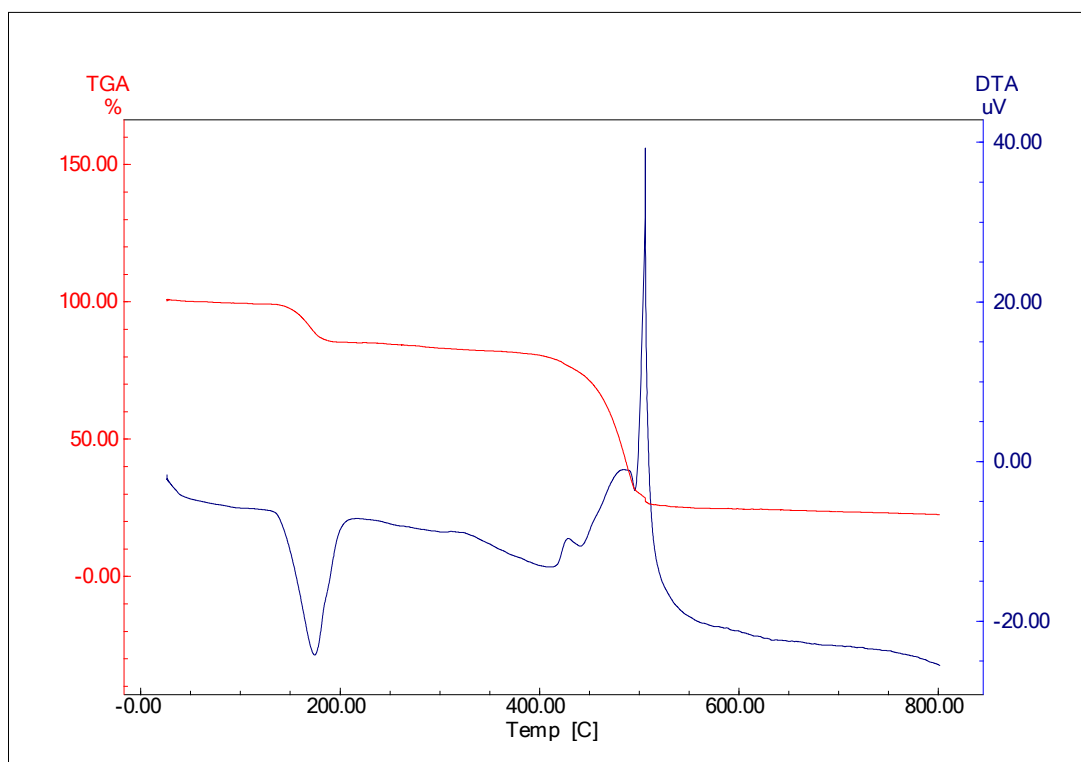


Figura 4.36 - Curva de TG (vermelho) , DTA (azul) para sólido precipitado do sistema formado por gentamicina e $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ para 1 dia de avaliação.

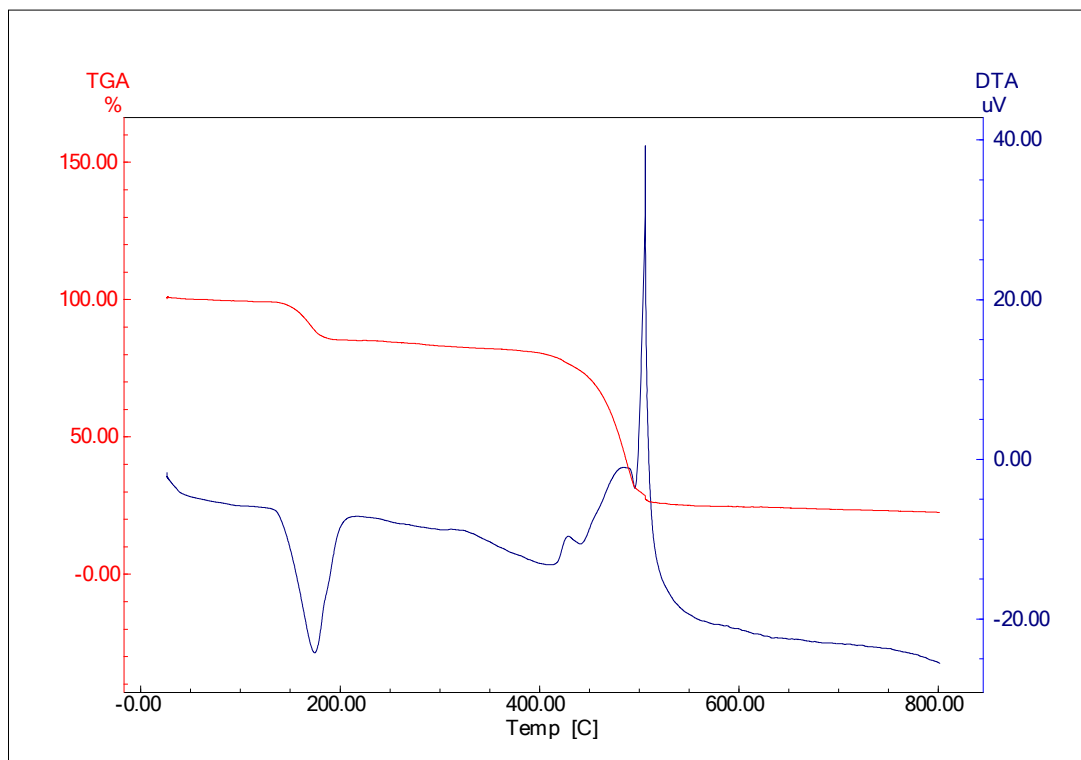


Figura 4.37 - Curva de TG (vermelho) , DTA (azul) para sólido precipitado do sistema formado por gentamicina e $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ para 3 dias de avaliação.

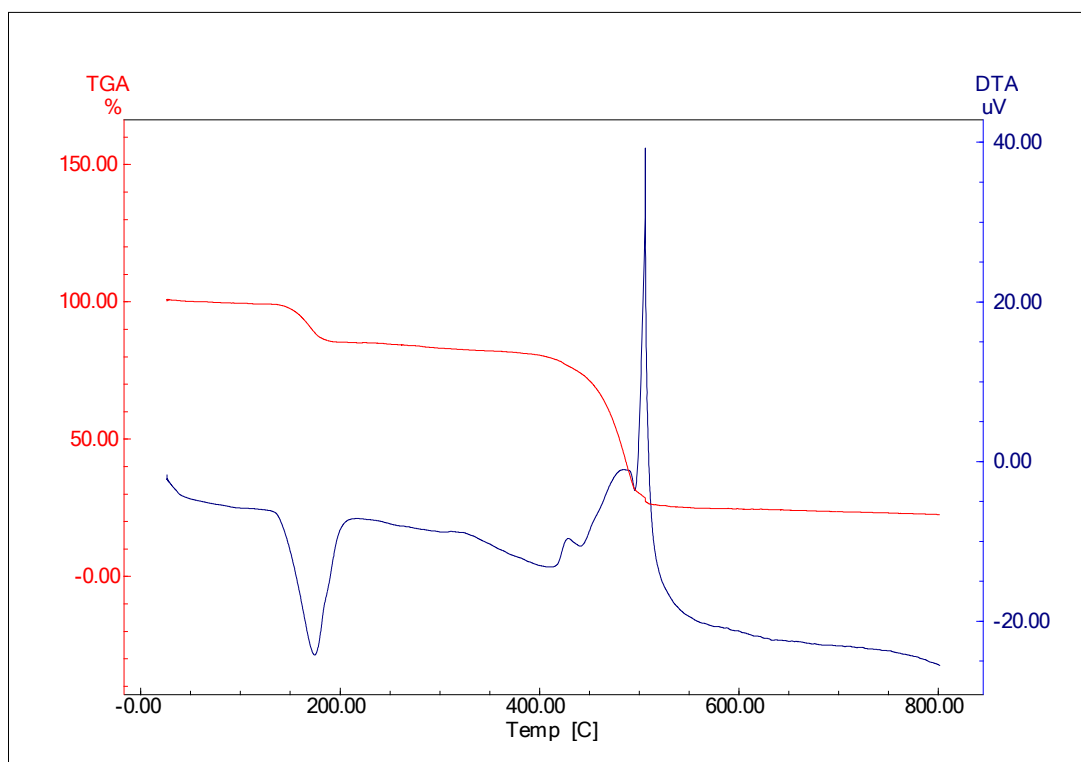


Figura 4.38 - Curva de TG (vermelho) , DTA (azul) para sólido precipitado do sistema formado por gentamicina e $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ para 7 dias de avaliação.

4.6.6 AMOXICILINA E ZnBDC

A figura 4.39 apresenta as curvas de DTA obtidas para os sólidos precipitados referentes aos tempos de avaliação entre amoxicilina e ZNBDC, as quais apresentam sua interpretação abaixo:

- (i) Sistema AMX-ZNBDC-1D: Nesta curva se observa um primeiro evento endotérmico, o qual pode ser atribuído a desidratação do fármaco no intervalo de 50 a 115°C, conforme pode ser observado na curva de DTA, seguido a esse evento observa-se um evento alargado endotérmico, no intervalo de 190 a 300°C, atribuído ao início da decomposição do fármaco e seus prováveis produtos de degradação, em sequência tem-se dois eventos exotérmicos no intervalo de 330 a 490°C e 491 a 600°C respectivamente, os quais podem ser atribuídos a degradação térmica do fármaco e de seus prováveis produtos de degradação e perda do ligante orgânico da MOF, eventos estes de

acordo com os eventos observados na curva de TG apresentada para este tempo de reação conforme visto na figura 4.39.

- (ii) Sistema AMX-ZNBDC-3D: Nesta curva se observa um primeiro evento endotérmico, o qual pode ser atribuído a desidratação do fármaco de no intervalo de 50 a 115°C, conforme pode ser observado na curva de DTA, seguido a esse evento observa-se um evento alargado endotérmico, no intervalo de 190 a 300°C, atribuído ao início da decomposição do fármaco e seus prováveis produtos de degradação, em sequência, tem-se dois eventos exotérmicos no intervalo de 330 a 486°C e 487 a 600°C, respectivamente, os quais podem ser atribuídos a degradação térmica do fármaco e de seus prováveis produtos de degradação e perda do ligante orgânico da MOF, eventos estes de acordo com os eventos observados na curva de TG apresentada para este tempo de reação conforme visto na figura 4.39.
- (iii) Sistema AMX-ZNBDC-7D: Nesta curva se observa um primeiro evento endotérmico, o qual pode ser atribuído ao início da decomposição térmica dos produtos de degradação do fármaco de no intervalo de 50 a 120°C, conforme pode ser observado na curva de DTA, seguido a esse evento. observa-se a quase que sobreposição de 6 picos exotérmicos em 220 a 295°C, 296 a 384°C, 385 a 450°C, 451 a 510°C, 511 a 541°C e 542 a 600°C respectivamente. Os dois primeiros eventos podem ser atribuídos a decomposição dos prováveis produtos de degradação da amoxicilina, os quatro restante podem ser atribuídos a decomposição dos produtos de degradação da amoxicilina e decomposição da parte orgânica da MOF, eventos estes de acordo com a curva de TG apresentada para este tempo de reação, conforme visto na figura 4.39.

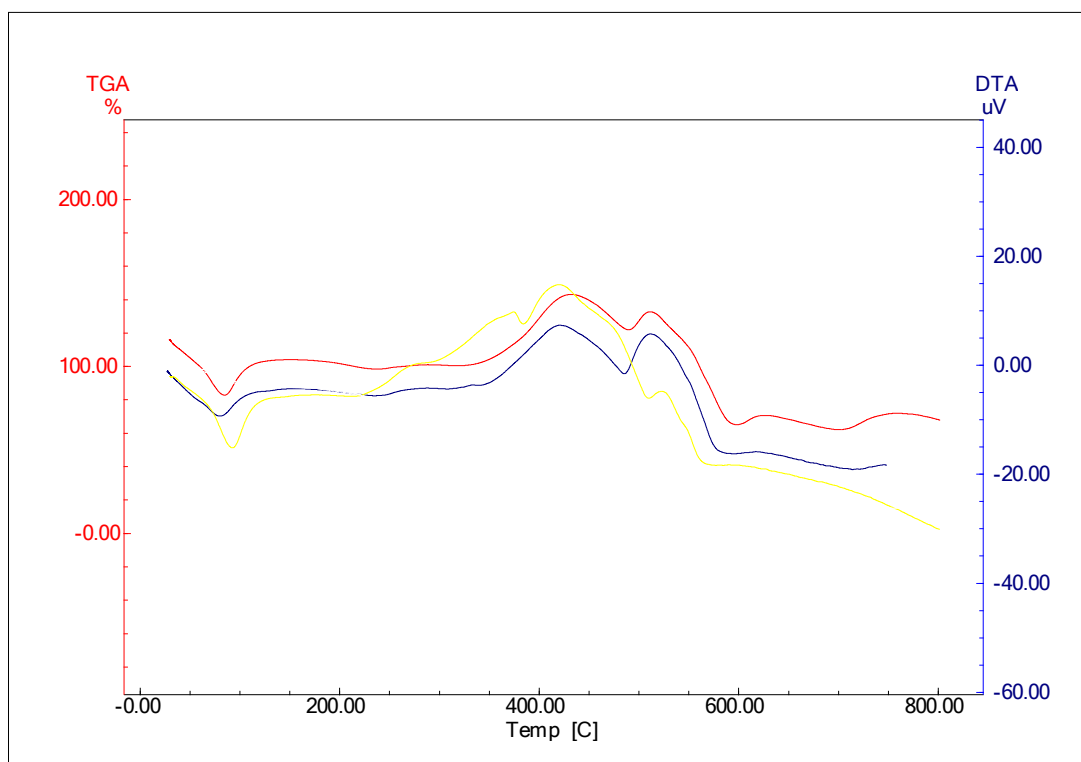


Figura 4.39 - Sobreposição de curvas de DTA para sólido formado a partir de ZnBDC com amoxicilina, 1 dia (vermelho), 3 dias (azul), 7 dias (amarelo).

A figura 4.40 apresenta as curvas de DTA obtidas para os líquidos liofilizados referentes aos tempos de avaliação entre amoxicilina e ZNBDC, as quais apresentam sua interpretação abaixo

- (i) Sistema AMX-ZNBDC-1D: Nesta curva se observa um primeiro evento endotérmico, o qual pode ser atribuído a desidratação residual do fármaco no intervalo de 40 a 80°C, conforme pode ser observado na curva de DTA, seguido a esse evento observa-se um evento alargado endotérmico, no intervalo de 190 a 300°C, atribuído ao início da decomposição do fármaco e seus prováveis produtos de degradação. Em sequência tem-se dois eventos exotérmicos no intervalo de 400 a 650°C, respectivamente, os quais podem ser atribuídos a degradação térmica do fármaco e de seus prováveis produtos de degradação, conforme observado na figura 4.40.
- (ii) Sistema AMX-ZNBDC-3D: podemos observar nessa curva o evento endotérmico atribuído a desidratação residual do fármaco no intervalo

de 40 a 80°C, seguido a esse evento é possível notar um evento alargado endotérmico, no intervalo de 160 a 300°C, atribuído ao início da decomposição do fármaco e seus prováveis produtos de degradação. Em sequência tem-se dois eventos exotérmicos no intervalo de 420 a 680°C atribuídos a degradação térmica do fármaco e de seus produtos de degradação.

- (iii) Sistema AMX-ZNBDC-7D: nesta curva nota-se o primeiro evento endotérmico equivalente a desidratação residual, de 65 a 120°C. Na sequência tem-se um evento endotérmico entre 150 a 200°C, seguido de quatro eventos consecutivos exotérmicos, entre 200 a 600°C, que podem ser atribuídos ao término da degradação térmica dos produtos de degradação da amoxicilina.

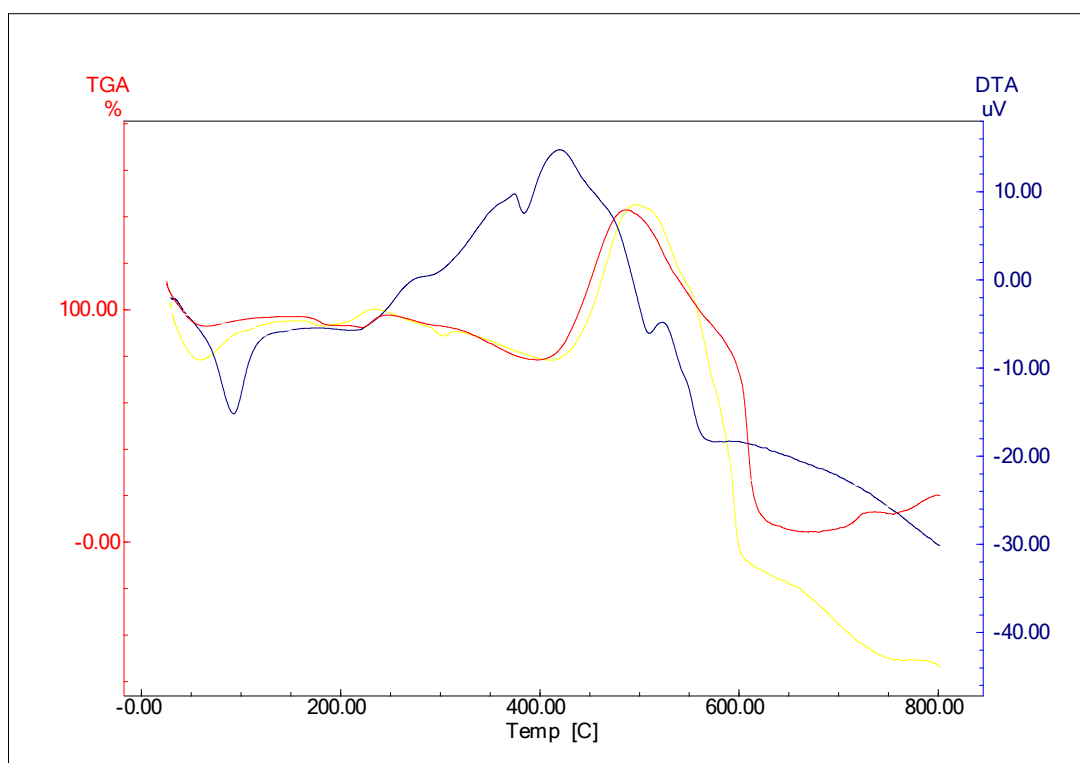


Figura 4.40 - Sobreposição de curvas de DTA para líquido sobrenadante formado a partir de ZnBDC com amoxicilina, 1 dia (vermelho), 3 dias (amarelo), 7 dias (azul).

Da mesma forma que a discutida para a análise termogravimétrica, os sistemas formados por amoxicilina e ZIF-8, apresentaram eventos térmicos

semelhantes aos exibidos pela ZnBDC, portanto terão sua discussão apresentada nos anexos dessa dissertação

4.7 Difratometria de Raios-X

As análises de raios-X de pó foram realizadas com o intuito de verificar qualitativamente as fases cristalográficas das amostras. E verificar também possíveis alterações estruturais nas MOFs, ao término da exposição das mesmas aos fármacos.

4.7.1 ZnBDC

Através da utilização da síntese hidrotermal assistida por micro-ondas, modificada por Wanderley e colaboradores¹⁷ para a ZnBDC, foi obtida a fase desejada para o material, conforme pode ser visto na figura 4.41, onde está apresentado o difratograma experimental e teórico para o material. Revelando no difratograma experimental que a condição de síntese adotada neste trabalho, apresenta um material com picos estreitos em similaridade com os picos apresentados pelo difratograma teórico, característicos da cristalinidade do material, apresentando a fase da rede metalorgânica desejada, resultado esse de acordo com o encontrado por Wanderley e colaboradores.¹⁷

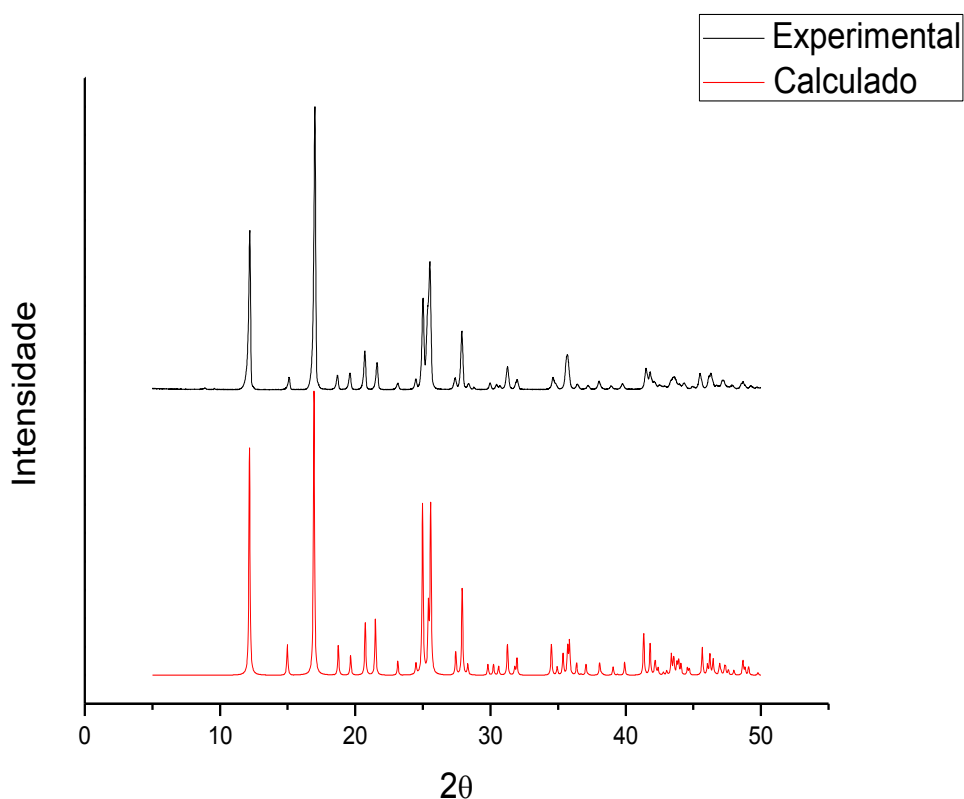


Figura 4.41 - Difratoograma experimental e calculado da MOF [Zn(BDC)(H₂O)₂]_n

4.7.2 ZnBDC e Amoxicilina

Ao analisar os difratogramas apresentados referentes a 1, 3 e 7 dias de contato entre MOF e solução aquosa de amoxicilina (Figura 4.42), é observado os principais picos se repetindo em ambos os difratogramas, porém com um aparente deslocamento quando comparado com os picos da MOF, assim como intensidades diferentes, o que pode ser causado pela orientação preferencial. Observa-se que os difratogramas apresentados para os sistemas amoxicilina-ZnBDC, apresentam um pico abaixo de 10 graus, característico de uma cela unitária relativamente grande, indicando que a MOF ao interagir pode vir a ter sua estrutura alterada ou até mesmo perda de simetria, tendo em vista que nesses difratogramas não é possível observar os principais picos correspondentes da MOF, dessa forma não conferindo um possível somatório entre os picos da MOF e do fármaco.

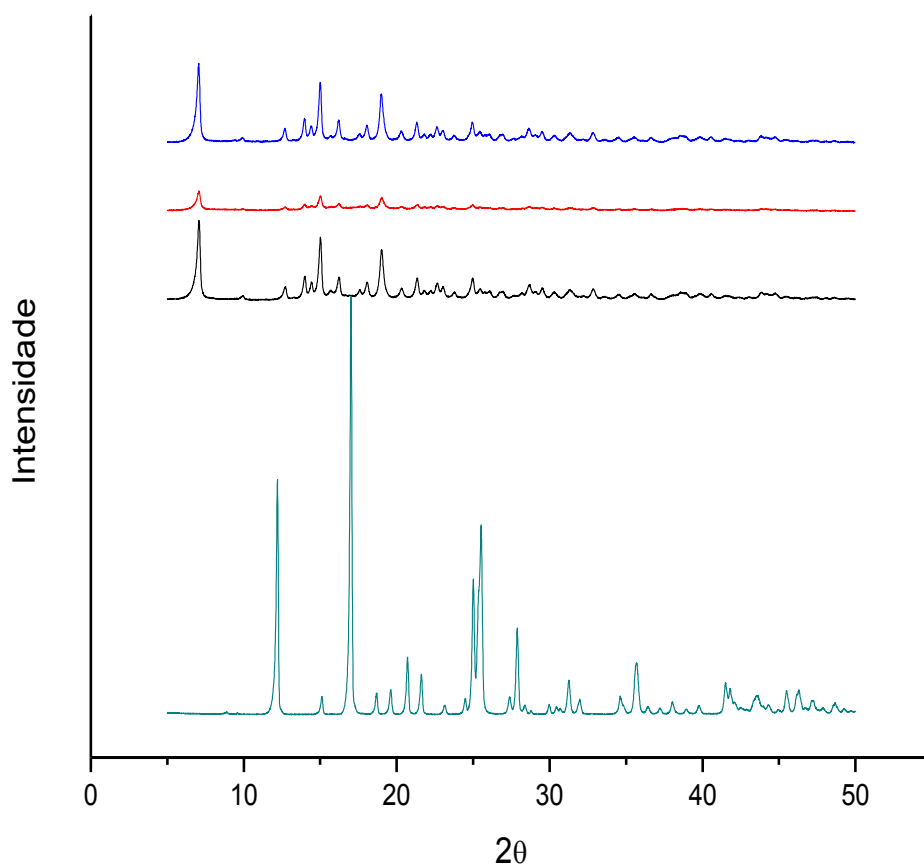


Figura 4.42 - Difratoograma de Raio-X de Pó do Sistema ZnBDC/ Amoxicilina 1dia (preto), 3 dias (vermelho), 7 dias (azul), MOF (verde).

4.7.3 ZIF-8

A figura 4.43 apresenta o difratograma de raios-X de pó para a ZIF-8 onde pode ser observado a presença de picos estreitos indicativos do seu padrão cristalino de acordo com os trabalhos verificados na literatura.^{32,75,80}

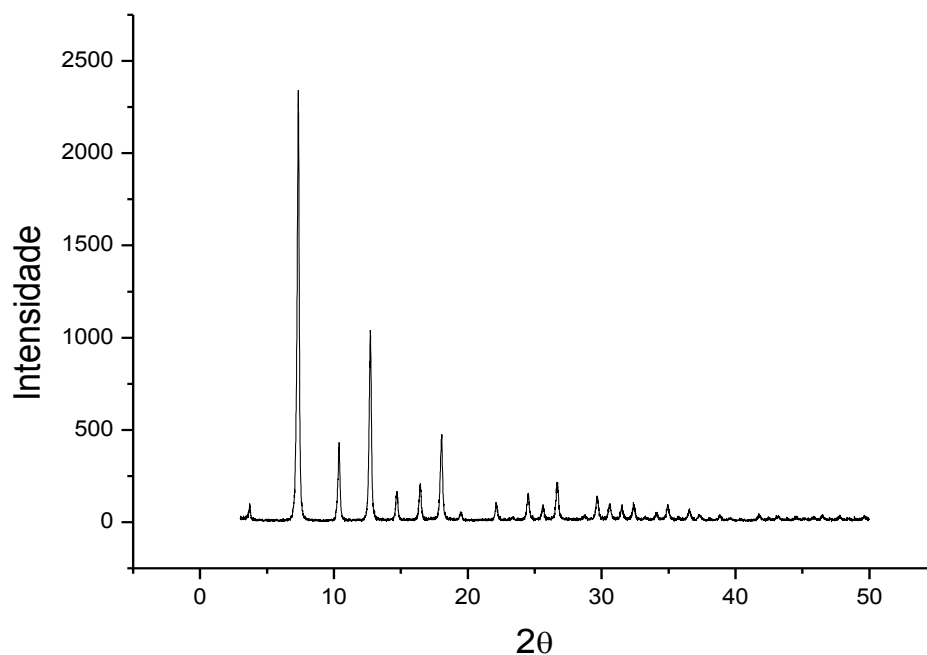


Figura 4.43 - Difratoograma de Raio-X de Pó da ZIF-8

4.7.4 Amoxicilina e ZIF-8

A figura 4.44 apresenta os difratogramas formados pelo contato da ZIF-8 com amoxicilina em comparação com o difratograma da ZIF, os difratogramas apresentados para os dois tempos de avaliação (1 e 7 dias), apresentam os picos característicos da ZIF, com intensidades diferentes, que pode ser devido a orientação preferencial das amostras, evidenciando porém que a ZIF-8 ao interagir com o fármaco apresenta a fase característica da ZIF-8.

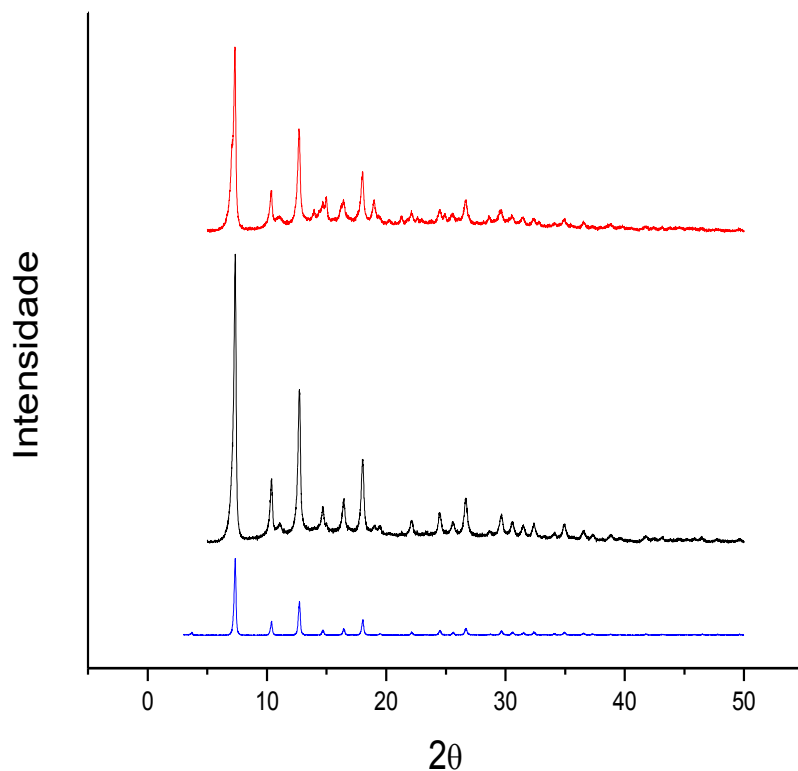


Figura 4.44 - Difratoograma de Raio-X de Pó do Sistema ZIF-8/ Amoxicilina 1dia (preto), 7 dias (vermelho), ZIF-8 (azul).

4.8 Espectroscopia de Infravermelho

4.8.1 Ácido tereftálico e ZnBDC

Os espectros de IV para o ácido tereftálico (ligante livre) assim como o de $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ são apresentados na figura 4.45.

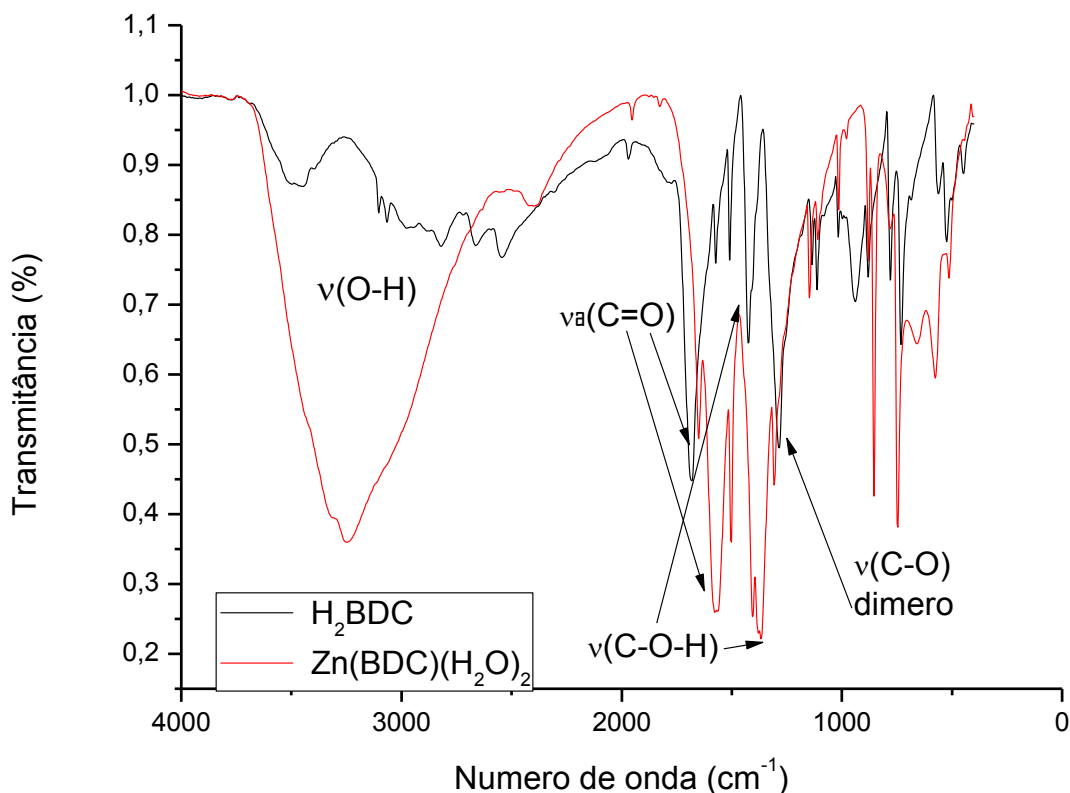


Figura 4.45 - Espectros de infravermelho do ácido tereftálico (em preto) e da MOF $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ (em vermelho).

O espectro de infravermelho para o ácido tereftálico mostra uma deformação axial de $\nu(\text{O-H})$ larga no intervalo de 3100 cm^{-1} a 2540 cm^{-1} , revela o sinal característico da carbonila em 1681 cm^{-1} característico de deformação axial $\nu(\text{C=O})$ carboxílica. Observa-se também a deformação angular no plano $\nu(\text{C-O-H})$ em 1424 cm^{-1} e a deformação axial $\nu(\text{C-O})$, em 1285 cm^{-1} .

Após a reação entre o sal de zinco e o tereftalato de sódio obtemos a MOF, onde é observado um deslocamento referente ao estiramento $\nu(\text{O-H})$, levando em consideração que o ácido conforme relatado na literatura⁸⁹ apresenta absorções $\nu(\text{O-H})$ definidas em $3103, 3066, 2978, 2816, 2661$ e 2546 cm^{-1} , devido presença de interações intermoleculares entre as ligações de hidrogênio, na presença de coordenação ao íon metálico o estiramento $\nu(\text{O-H})$ é deslocado para um número de onda centrado em 3249 cm^{-1} , o ácido tereftálico possui uma banda característica em 1681 cm^{-1} , em coordenação, é deslocado para 1576 cm^{-1} na MOF⁶⁷, deslocamento

esse esperado pois a coordenação entre o ligante orgânico e o íons metálico diminui a força de ligação da carbonila, levando esse deslocamento para uma condição de menor energia. Uma banda intensa na região de baixa frequência em 747 cm^{-1} foi observada e foi atribuída a deformação angular fora do plano das ligações C-H do anel. Com base nos espectros de infravermelho pode-se sugerir o modo de coordenação do íon metálico através da diferença entre os picos correspondentes a carboxila ($\nu_{\text{C=O}} - \nu_{\text{C-O}}$) presentes no ligante livre e na MOF. Conforme proposto por Deacon e Philips¹⁰⁸, para o ligante livre o valor é $\Delta = 256$, e para a MOF o valor é de $\Delta = 194\text{ cm}^{-1}$, logo o valor de Δ é menor do que do ligante livre, levando a proposição de que a MOF apresente um modo de coordenação na forma de quelato¹⁰⁹. No entanto, deve ser levado em consideração que o ligante está protonado e o composto não se trata de um composto de coordenação e sim de uma MOF, levando-nos a crer que o modo de coordenação do íon metálico ao ligante pode ser diferente do proposto a partir das análises dos modos vibracionais na região de infravermelho, haja vista que conforme relatado na literatura este material possui coordenação no modo semi-quelato.^{67,30}

4.8.2 ZIF-8

Na figura 4.46 é apresentado o espectro de absorção na região do infravermelho para a ZIF-8, no qual é possível observar as bandas de absorção em 3131 cm^{-1} e 2923 cm^{-1} referentes ao estiramento C-H de aromático e o estiramento C-H alifático do imidazol respectivamente. Em 1605 cm^{-1} nota-se o estiramento C=C, deformação axial para C=N em 1576 cm^{-1} e a deformação axial para C-N em 1145 cm^{-1} . A banda de absorção em 421 cm^{-1} é associada ao modo de estiramento Zn-N. Resultados similares são reportados por Ordoñez e colaboradores.³²

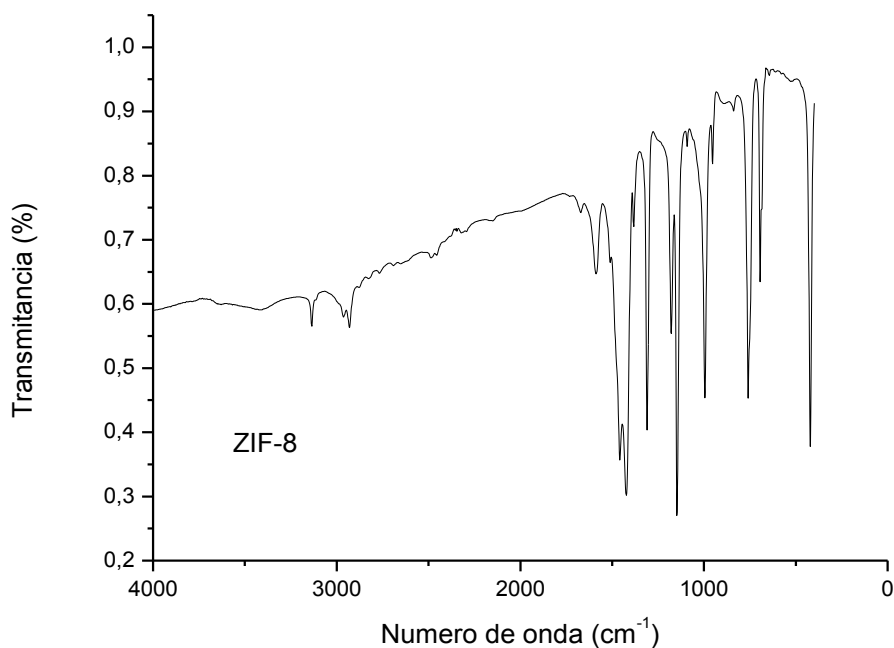


Figura 4.46 - Espectros de infravermelho para ZIF-8

4.8.3 Amoxicilina

Para a molécula da amoxicilina é apresentado seu espectro de absorção na região do infravermelho, figura 4.47, onde podemos destacar alguns modos vibracionais para o fármaco como: deformação axial de O-H em 3532 cm^{-1} , deformação axial de N-H em 3450 cm^{-1} , deformação axial assimétrica de C-H em 3034 cm^{-1} , deformação axial de C-H em 2968 cm^{-1} o estiramento C=O é bastante intenso para amoxicilina devido a mudança no momento de dipolo molecular produzido por esse modo de vibração^{90,91}, apresentando o pico em 1776 cm^{-1} referente a vibração de estiramento CONH, $\nu(\text{CONH})$ do anel β -lactâmico presente na amoxicilina e a absorção em 1686 cm^{-1} referente a C=O do grupo carbonila ligado ao grupo amida, sobreposição em 1483 cm^{-1} referente ao estiramento axial $\nu(\text{N-C})$ e deformação angular para ligação N-C em 1483 cm^{-1} para o grupo amida, deformação angular em 1120 cm^{-1} para COOH do anel tiazolidina sobreposta com a deformação axial simétrica do CO do anel tiazolidina, deformação angular simétrica de CH_3 em 1396 cm^{-1} , deformação axial simétrica C=C de anel aromático em 1328

cm^{-1} deformação angular simétrica das ligações C-H em 1248 cm^{-1} , deformação angular fora do plano das ligações C-H do anel aromático em 847 cm^{-1} .

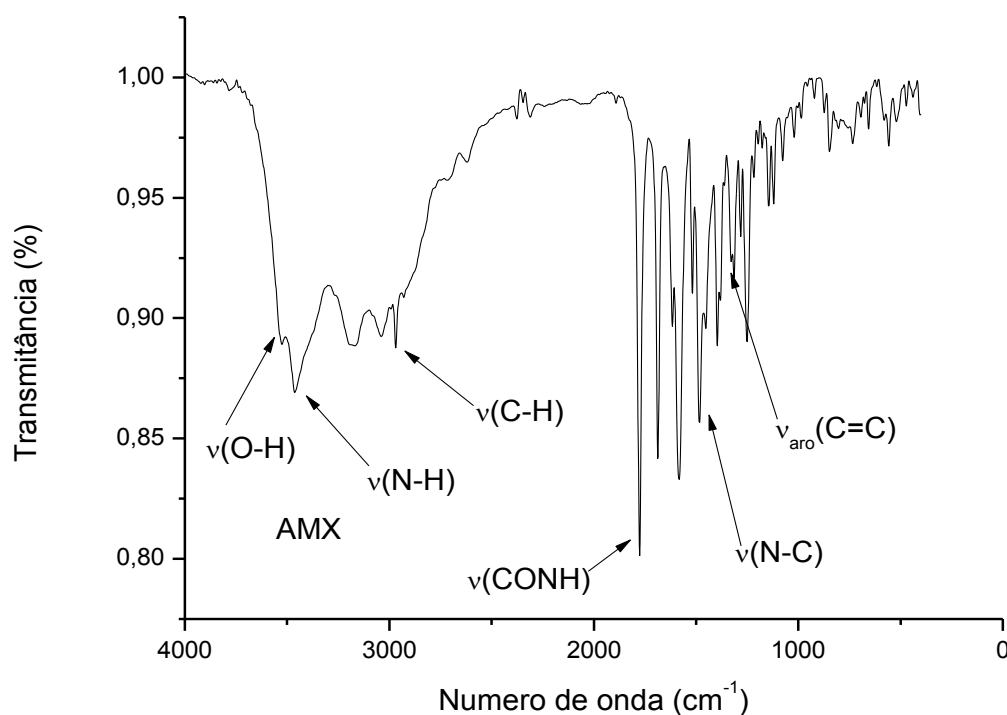


Figura 4.47 - Espectro de infravermelho para amoxicilina

4.8.4 Gentamicina

Para o sulfato de gentamicina ao analisar-se seu espectro de absorção na região do infravermelho observa-se uma banda em torno de 3500 cm^{-1} a 3250 cm^{-1} indicativa de vibrações de estiramento O-H, sendo que neste intervalo pode se está sobreposta a banda referente a absorção do estiramento da ligação N-H (Figura 4.48). A pequena banda que aparece em 2982 cm^{-1} é decorrente do estiramento dos grupos CH_3 na gentamicina, em 1614 cm^{-1} tem-se a vibração de deformação N-H, o estiramento C-N é observado em 1447 cm^{-1} , em 1054 cm^{-1} equivale a banda referente a vibração de estiramento C-O, em 1112 cm^{-1} nota-se a absorção para C-O-C, resultados semelhantes aos encontrados para a estreptomicina⁹².

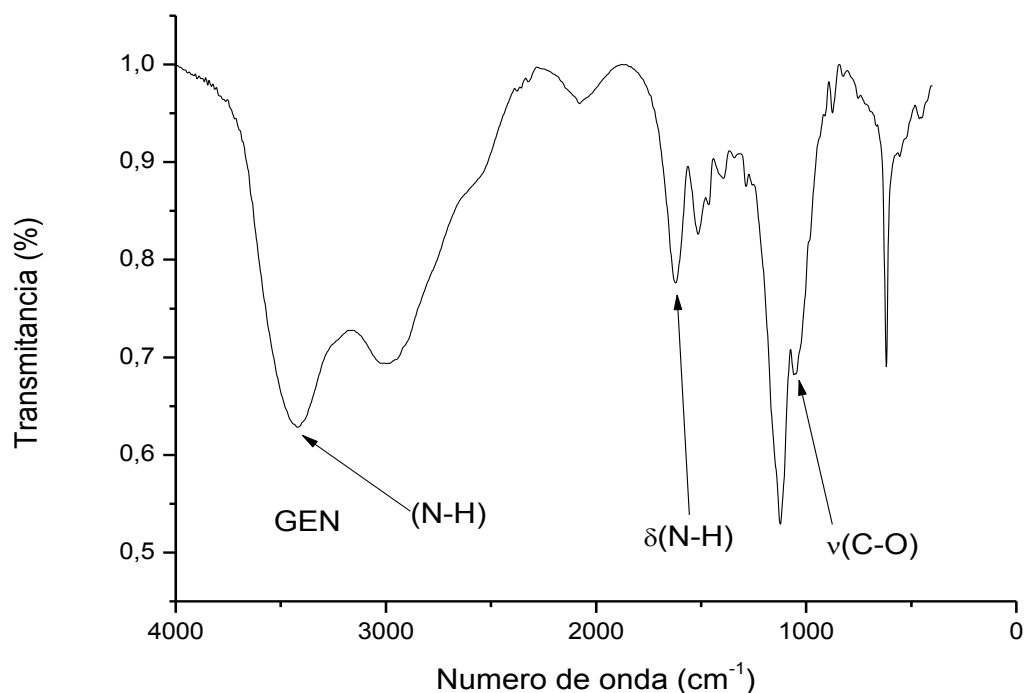


Figura 4.48 - Espectro de infravermelho para gentamicina

4.8.5 Gentamicina e ZnBDC

Ao se observar a sobreposição dos espectros de absorção na região do infravermelho para os sólidos precipitados formados a partir de gentamicina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ com 1, 3 e 7 dias de contato pode-se observar que eles apresentam o mesmo espectro, figura 4.49, exibindo os modos vibracionais em 3240, 1576, 1366, 1146 cm^{-1} , os quais por sua vez exibem grande semelhança com os modos vibracionais da MOF. Estes resultados são indicativos da ausência de uma possível adsorção do fármaco na MOF, concordando com os estudos de docking molecular e as demais caracterizações realizadas para estes sistemas.

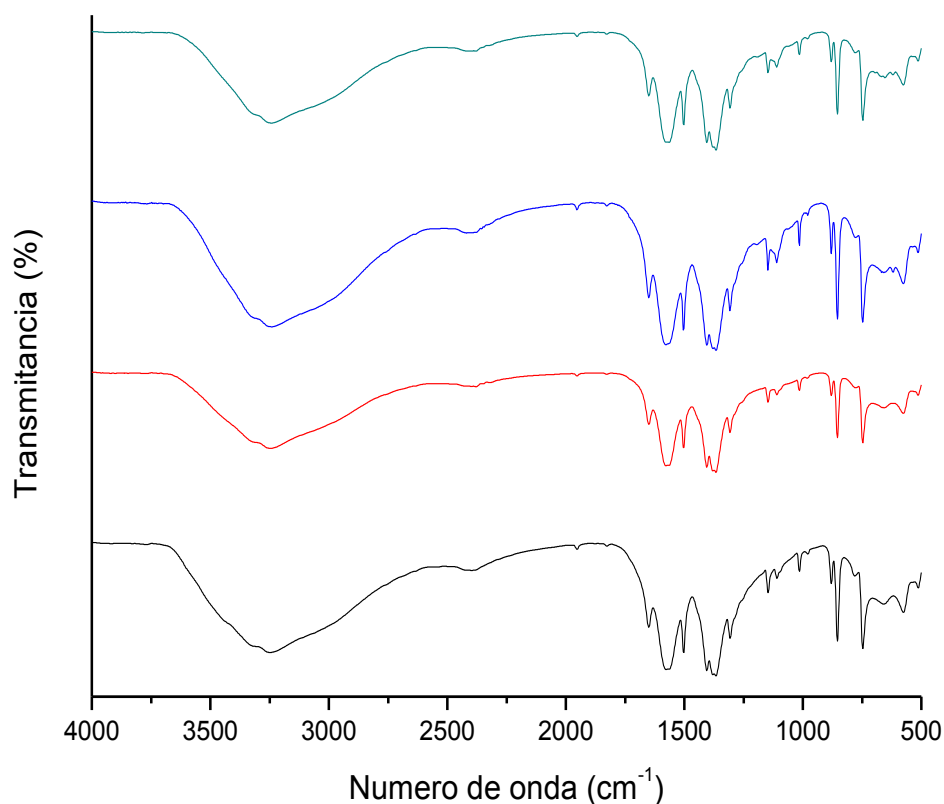


Figura 4.49 - Espectros de infravermelho para gentamicina com $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ em 1 dia (vermelho), 3 dias (azul), 7 dias (verde) e MOF (preto).

4.8.6 Amoxicilina e ZnBDC

Na figura 4.50, tem-se a representação da sobreposição dos espectros equivalente ao da MOF com amoxicilina para o sólido precipitado para os diferentes dias avaliados. Os espectros obtidos pelos diferentes tempos de avaliação apresentam grande similaridade entre si.

Ao observar-se os espectros para os três tempos é possível observar a presença dos modos vibracionais em 1576, 1366 cm⁻¹, referentes aos estiramentos C=O assimétrico e C=O simétrico, no entanto com intensidades diferentes quando comparado ao espectro da MOF isoladamente. Tendo em vista o fármaco utilizado, buscou nos espectros encontrar os modos vibracionais equivalentes a amoxicilina como: N-H, C=O, C=O característico do anel β-lactâmico, os quais de uma forma

genérica possuem a seguinte descrição: considerando a deformação axial de O-H foram identificadas em 3546 cm^{-1} , para a deformação axial de N-H foram identificadas em 3414 cm^{-1} , para a deformação axial de C-H foram encontradas em 2966 cm^{-1} , para a deformação axial assimétrica de C-H foram encontradas em 3023 cm^{-1} , para a ligação C=O do grupo carbonila ligado ao grupo amida foram encontradas em 1645 cm^{-1} , observando-se que o pico característico da amoxicilina em 1776 cm^{-1} não é verificado nesses espectros, podendo-se observar também a deformação angular simétrica fora do plano das ligações C-H do anel aromático em 835 cm^{-1} , com base nos espectros apresentados abaixo temos a indicação da degradação da amoxicilina ao interagir com a MOF, indicando a presença de prováveis produtos de degradação da amoxicilina ao interagir com a $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$.

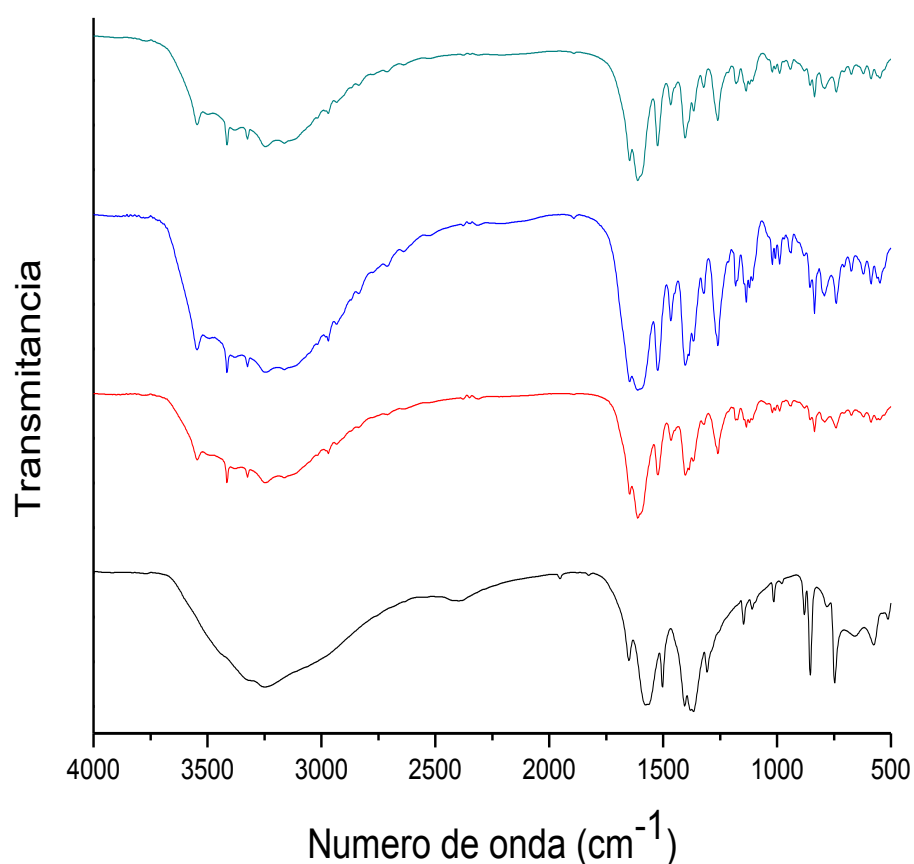


Figura 4.50 - Espectros de infravermelho para amoxicilina com $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ em 1 dia (vermelho), 3 dias (azul), 7 dias (verde) e MOF (preto).

Na figura 4.51, está apresentada a sobreposição dos espectros equivalentes aos líquidos sobrenadantes obtidos nos diferentes dias. Os quais apresentam certa similaridade entre si indicando a presença do anel aromático, grupos carboxila, estiramento N-H e C=O da amida na região de 3500 a 2600 cm^{-1} , com ausência do pico característico da amoxicilina em 1776 cm^{-1} , podendo ser observado também o estiramento para C=C aromático em torno de 1615 cm^{-1} . Diante desses resultados os espectros obtidos para os três tempos de avaliação indicam a presença de prováveis produtos de degradação da amoxicilina ao interagir com a MOF.

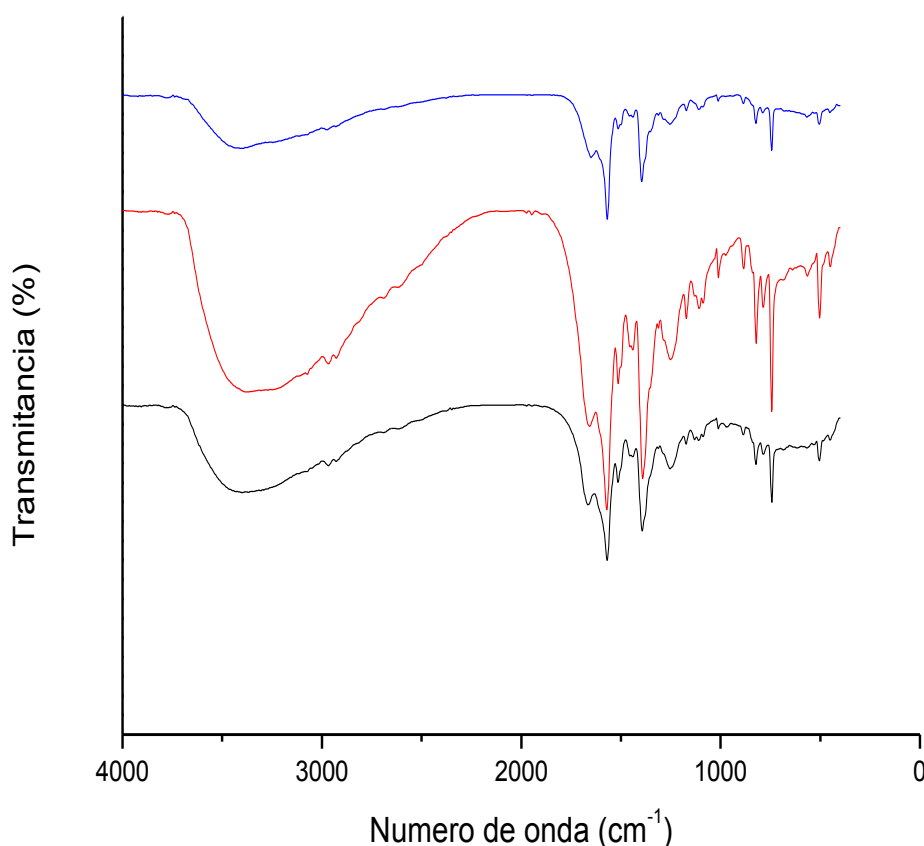


Figura 4.51 - Espectros de infravermelho para líquido sobrenadante liofilizado a partir de amoxicilina com $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ em 1 dia (preto), 3 dias (vermelho) 7 dias (azul).

4.8.7 Amoxicilina e ZIF-8

Os espectros de IV apresentados para os sólidos obtidos a partir da exposição da solução aquosa de amoxicilina com ZIF-8 são apresentados na figura

4.52, podendo-se observar nos três tempos avaliados (1, 3 e 7 dias) a ausência do pico característico para a amoxicilina em 1776 cm^{-1} da mesma forma que os espectros obtidos para amoxicilina com $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$, nos sistemas com ZIF-8 é possível observar a presença do anel aromático, grupos carboxila, estiramento N-H e C=O da amida na região de 3500 a 2600 cm^{-1} , podendo-se observar também o estiramento para C=C aromático em torno de 1615 cm^{-1} . Diante desses resultados temos que ao se expor uma solução aquosa de amoxicilina com ZIF-8, o fármaco sofre uma degradação de acordo com o observado pois não se verifica o pico característico da amoxicilina em 1776 cm^{-1} . Os modos vibracionais característicos da ZIF observados em 1576 e 1145 cm^{-1} , podem ter sofrido um deslocamento e estando sobrepostos com os modos vibracionais observados para a amoxicilina ou até mesmo com seus produtos de degradação em 1476 cm^{-1} , para C=N, e 1190 cm^{-1} para C-N.

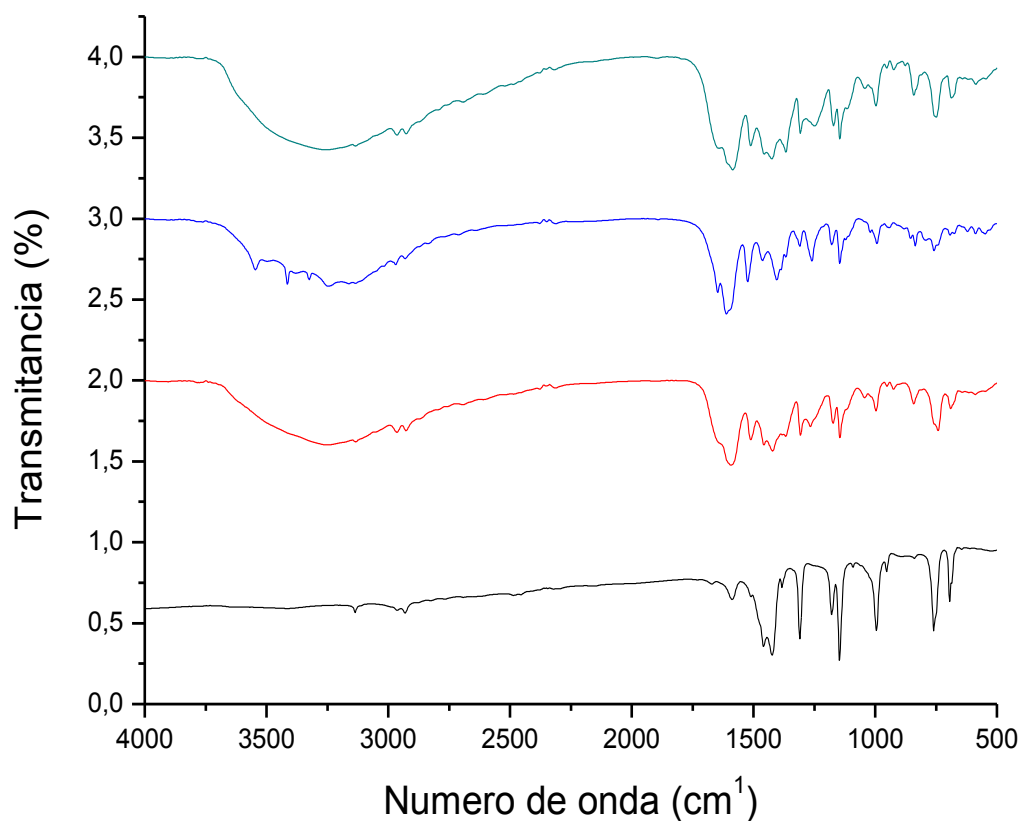


Figura 4.52 - Espectros de infravermelho para sólido formado a partir de amoxicilina com ZIF-8 em 1 dia (vermelho), 3 dias (azul), 7 dias (verde) e MOF (preto).

4.9 Espectrometria de Massas

A técnica ESI-MS foi utilizada com o objetivo de se detectar a presença dos fármacos tanto no líquido sobrenadante quanto no sólido precipitado e seus prováveis produtos de degradação após a submissão da contato entre fármacos e MOFs. Após a análise detalhada dos espectros de ESI(+)-MS tanto para o sólido quanto para o líquido sobrenadante dos sistemas avaliados, foi possível observar tanto a presença dos fármacos, quanto a de alguns prováveis produtos de degradação, observando-se todos esses na forma de $[M+H]^+$. Os resultados obtidos encontram-se descritos a seguir, organizados por fármacos e MOFs utilizados.

4.9.1 Gentamicina

Para uma discussão simplificada neste trabalho, os três anéis presentes nas moléculas de gentamicina serão codificados como A, B e C, conforme indicado na figura 4.54. O anel central desoxi-estreptamina foi assinalado como B, o anel A refere-se ao amino açúcar garosamina ligado através de ligação glicosídica ao C-4 da desoxi-estreptamina e o anel C refere-se ao amino açúcar purporasamina ligado por ligação glicosídica na posição 6 da desoxi-estreptamina.

O ESI(+)-MS, figura 4.53, de uma solução aquosa de sulfato de gentamicina revelou a presença dos cinco principais componentes da gentamicina, designados por: C_1 , C_{1a} , C_2 , C_{2a} , C_{2b} , os quais são observados em m/z 478, 450, 464, 464, 464, respectivamente, sob a forma de $[M+H]^+$, conforme observado na figura 4.53, verificando-se também a presença de picos em m/z 548; 562; 576, os quais podem ser atribuídos ao sulfato dos componentes das gentamicinas que fazem parte da mistura da gentamicina, com base no espectro de massas apresentado na figura 4.53, observa-se uma perda inicial de aproximadamente 98 Da, equivalente a perda do sulfato proveniente do sulfato de gentamicina, para cada espécie de gentamicina presente na mistura (C_1 , C_{1a} , C_2 , C_{2a} , C_{2b}) evidenciando-se a formação do novos picos em m/z 478; 464; 450.

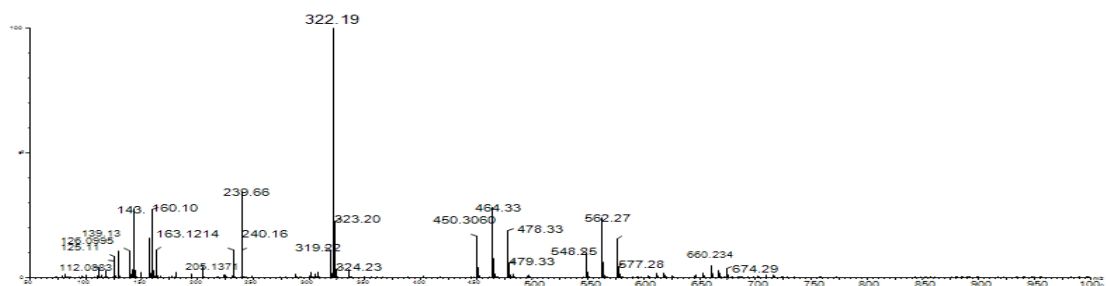


Figura 4.53 - ESI(+)-MS de uma solução aquosa de gentamicina.

A gentamicina apresenta como principal mecanismo de fragmentação a quebra da ligação glicosídica⁵⁹. Observando-se a formação do pico em m/z 322,20, o qual se apresenta como o íon de maior intensidade de acordo com o observado na literatura^{60,62} íon este que é característico da perda do anel de purpurosamina⁶², aminoglicosídeo ligado ao C₄-O da desoxi-estreptamina⁵⁹, seguido do pico em m/z 205 característico da clivagem da garosamina, aminoglicosídeo ligado ao C₆-O da desoxi-estreptamina, seguido pela desidratação e ciclização com a desoxi-estreptamina, associado a perda de desoxi-estreptamina e purpurosamina originando o pico em m/z 160, observando-se também o pico em m/z igual a 163,12 característico quebra das ligações glicosídicas entre: garosamina e desoxi-estreptamina, purpurosamina e desoxi-estreptamina. Nota-se a presença de íons característicos das gentamicinas C₁, C_{1a}, C₂, C_{2a}, C_{2b}, produzidos em m/z 129, 143 e 157 respectivamente, os quais são resultados da perda conjunta de garosamina e desoxi-estreptamina. Os fragmentos observados em m/z 232, 239, 240 podem ser atribuídos a presença de impurezas na amostra. No esquema 1, figura 4.54, é apresentado a proposta de fragmentação da gentamicina com base no espectro de massas apresentado na figura 4.53.

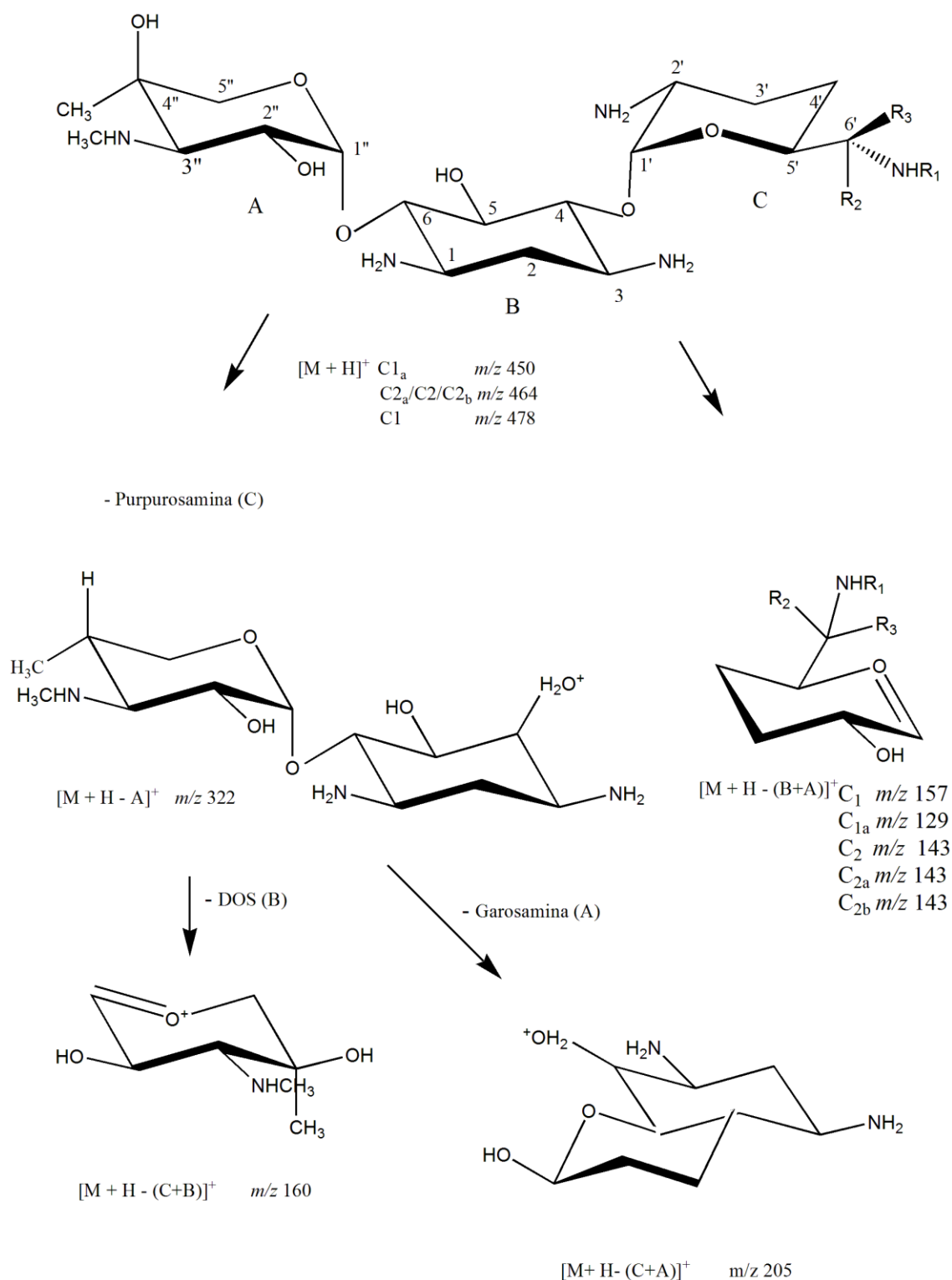


Figura 4.54 - Esquema 1, proposta de fragmentação dos principais componentes da gentamicina, adaptado de^{62,61}.

A seleção por massas e posterior fragmentação de m/z 322 gerou m/z em 205; 163; 160; 118, conforme mostrado na figura 4.55.

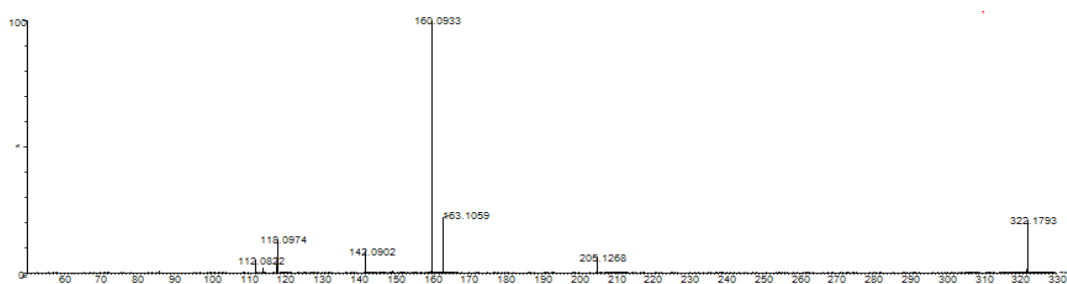


Figura 4.55 - ESI(+)-MS/MS para m/z 322.

No esquema apresentado na figura 4.56, encontra-se a proposta de fragmentação para m/z 322, de acordo com o espectro observado na figura 4.55. Podemos observar a presença do fragmento em m/z 205 característico da clivagem da garosamina, seguido pela desidratação e ciclização da desoxi-estreptamina, associado a perda de desoxi-estreptamina e purpurosamina originando o pico em m/z 160, observando-se também o pico em m/z igual a 163,12, o qual pode ser atribuído a fragmentação da ligação glicosídica formada entre garosamina e desoxi-estreptamina, notando-se também a produção de m/z em 118, proveniente da desciclização da garosamina.

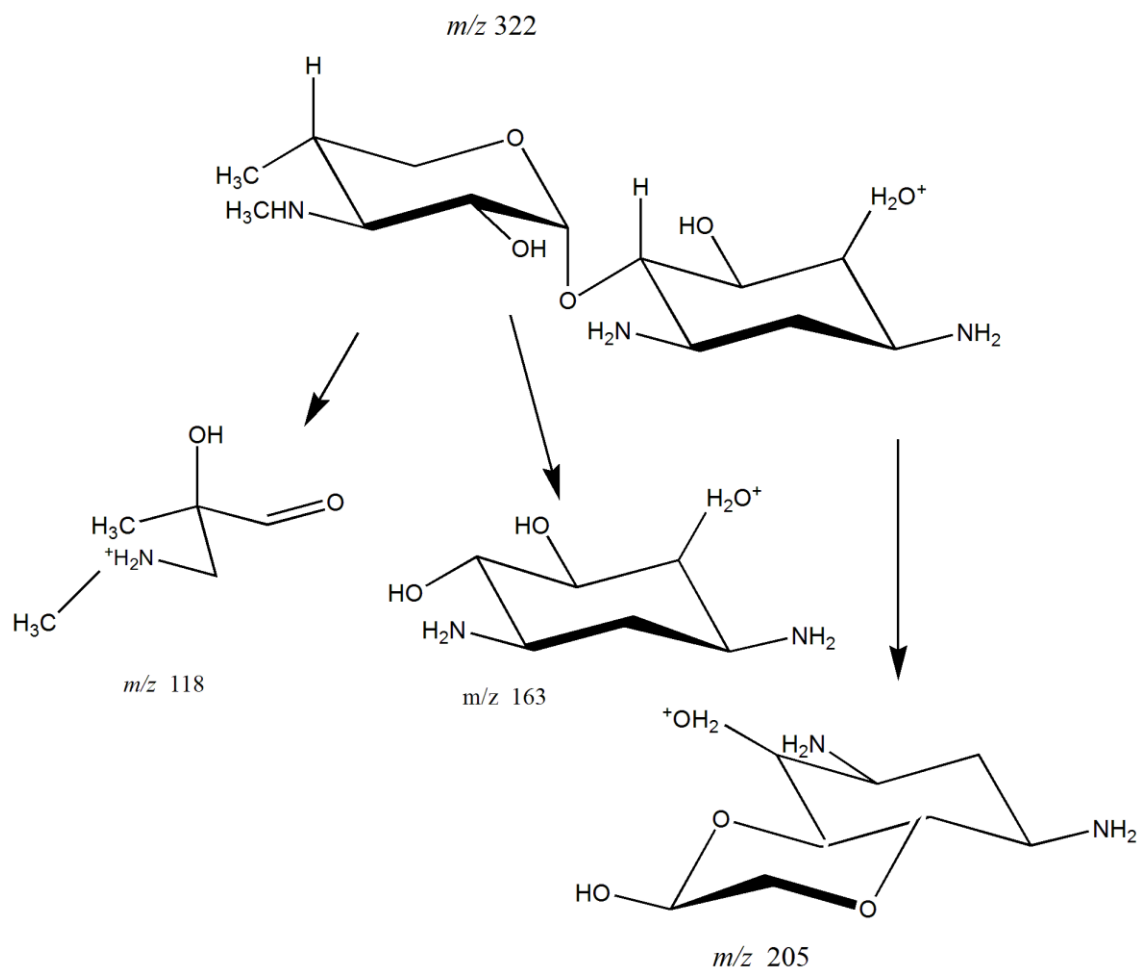


Figura 4.56 - Esquema (2) de fragmentação sugerida para m/z 322

4.9.2 Gentamicina e ZnBDC

Foram obtidos espectros ESI-MS para 3 e 7 dias ao se expor uma solução aquosa de gentamicina com $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$. As figuras 4.57, 4.58, 4.59 e 4.60 apresentam os espectros de massas obtido para o sólido precipitado, assim como para o líquido sobrenadante para 3 e 7 dias, respectivamente.

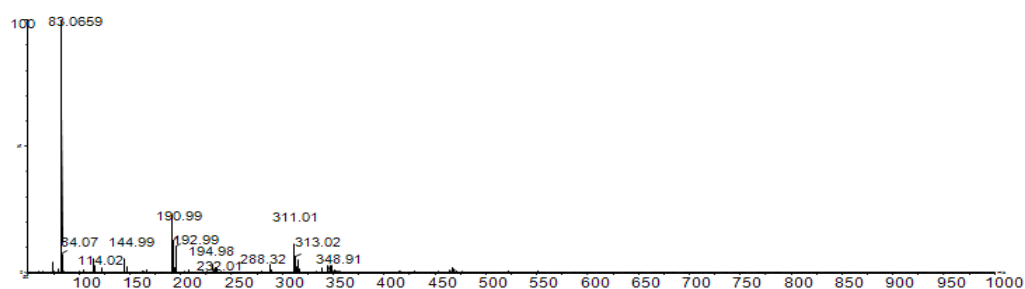


Figura 4.57 - ESI(+)-MS para sólido precipitado do sistema formado por gentamicina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ por um período de 3 dias.

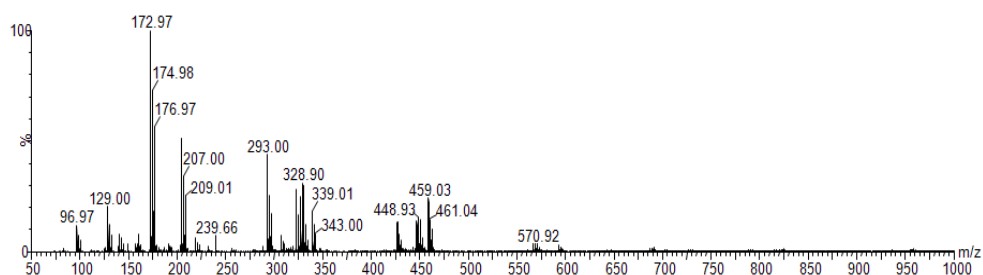


Figura 4.58 - ESI(+)-MS para sólido precipitado do sistema formado por gentamicina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ por um período de 7 dias.

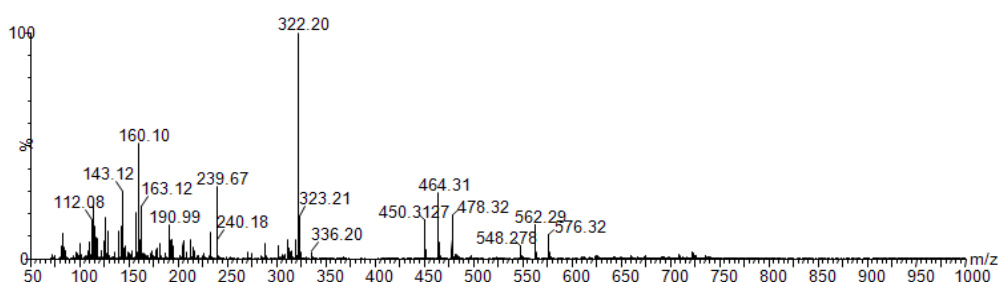


Figura 4.59 - ESI(+)-MS para o líquido sobrenadante do sistema formado por gentamicina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ por um período de 3 dias.

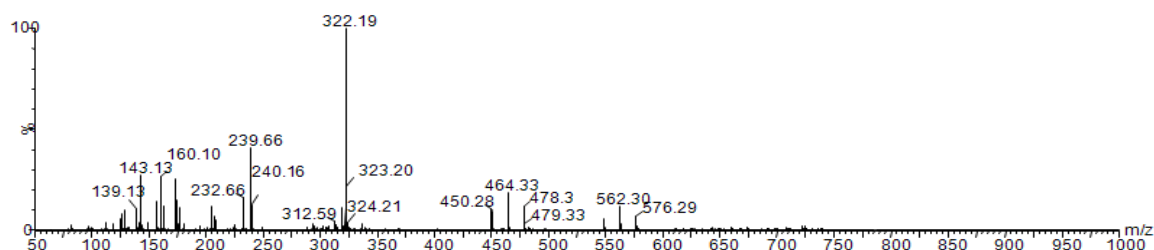


Figura 4.60 - ESI(+)-MS para o líquido sobrenadante do sistema formado por gentamicina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ por um período de 7 dias.

Ao observar-se os espectros de massas para os sólidos precipitados para 3 e 7 dias de contato com $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$, verifica-se a ausência de picos em m/z 450, 464, 478, característicos dos principais componentes da gentamicina assim como os picos em m/z 322, 205, 160, 143, os quais são característicos da fragmentação da gentamicina, evidenciando uma provável não interação entre o fármaco e MOF, conforme pode ser notado na caracterização por MEV, para essas amostras, onde a morfologia do sólido obtido apresenta-se muito semelhante a morfologia apresentada pela MOF isoladamente, assim como sugere a análise

termogravimétrica realizada para essas amostras, as quais não apresentam eventos de perdas de massas característicos da gentamicina, corroborando os cálculos de docking realizados para gentamicina e MOF, nos quais observa-se a não interação entre a gentamicina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$. De acordo com os espectros de massas apresentados para os sólidos precipitados observa-se também a presença a presença de picos em m/z 96, 129, os quais podem ser atribuídos a presença da MOF, de acordo com o espectro de massas para a MOF isolada, apresentado na figura 4.61, necessitando de maiores estudos para se avaliar tal situação.

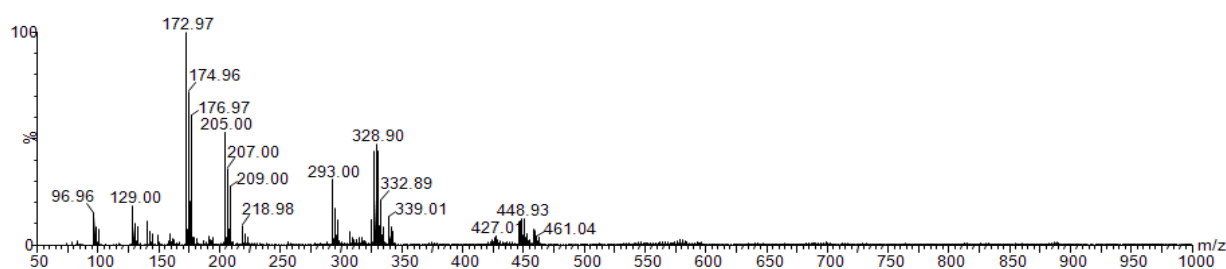


Figura 4.61 - ESI(+)-MS para $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$.

Ao observar-se as figuras 4.59 e 4.60 que apresentam os espectros de massas para o líquido sobrenadante formado a partir de $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ e gentamicina para 3 e 7 dias, é possível observar a presença de picos característicos dos principais componentes da gentamicina em m/z 450, 464, 478 assim como de seus sulfatos em m/z 548, 562 e 576, indicando a presença e preservação da estrutura dos principais componentes da gentamicina no líquido sobrenadante. Conforme observado nota-se a presença dos principais componentes da gentamicina no líquido sobrenadante, a discussão para essas amostras será a mesma apresentada para a interpretação do espectro de massas para a solução aquosa da gentamicina.

4.9.3 Gentamicina e ZIF-8

Foram obtidos espectros ESI-MS para 3 e 7 dias para exposição de solução aquosa de gentamicina com ZIF-8. As figuras 4.62, 4.63, 4.64 e 4.65 apresentam os espectros de massas obtido para o sólido precipitado, assim como para o líquido sobrenadante para 3 e 7 dias para o contato entre solução de gentamicina e ZIF-8, respectivamente.

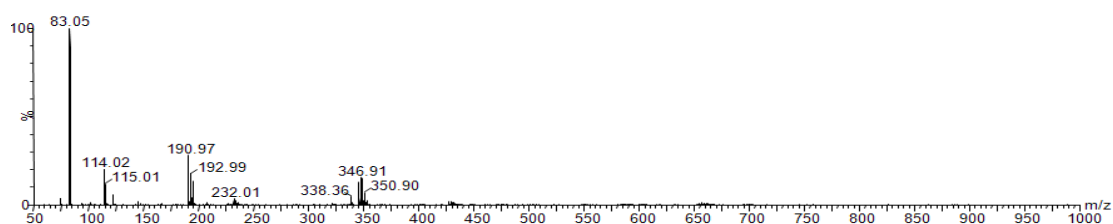


Figura 4.62 - ESI(+)-MS para o sólido precipitado do sistema formado por gentamicina e ZIF-8 por um período de 3 dias.

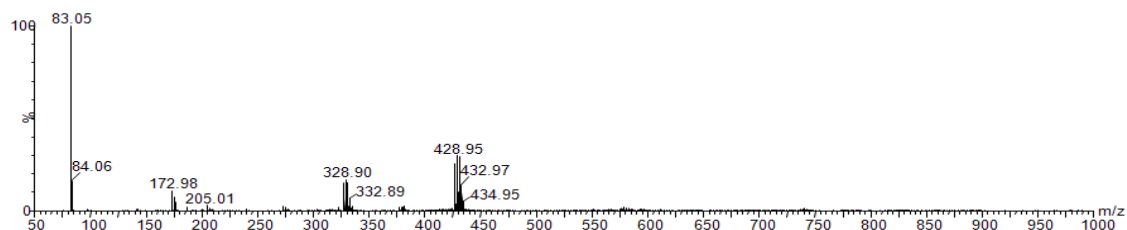


Figura 4.63 - ESI(+)-MS para o sólido precipitado do sistema formado por gentamicina e ZIF-8 por um período de 7 dias.

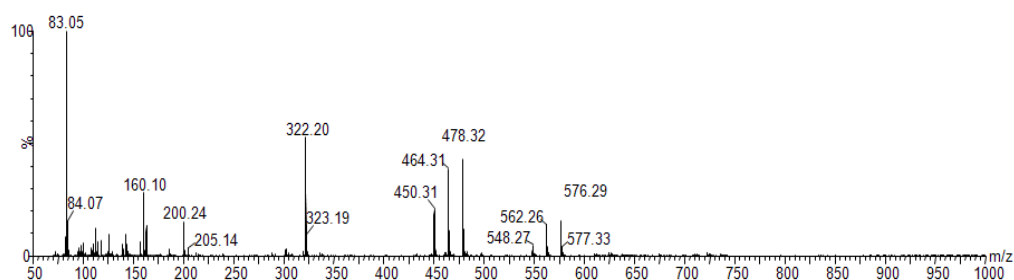


Figura 4.64 - ESI(+)-MS para o líquido sobrenadante do sistema formado por gentamicina e ZIF-8 por um período de 3 dias.

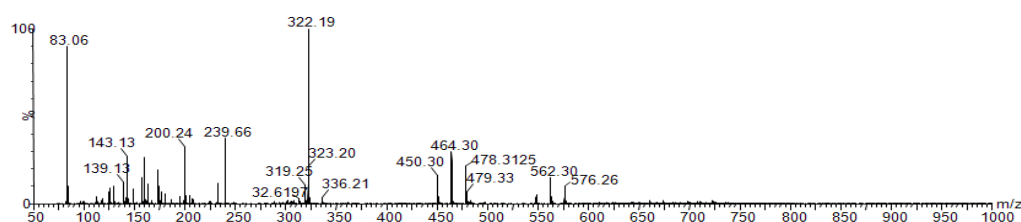


Figura 4.65 - ESI(+)-MS para o líquido sobrenadante do sistema formado por gentamicina e ZIF-8 por um período de 7 dias.

De forma análoga ao sistema formado por gentamicina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$, nota-se nesse sistema conforme observado nas figuras 4.59 e 4.60 a presença de picos característicos dos principais componentes da gentamicina em m/z 450, 464, 478, assim como, de seus sulfatos em m/z 548, 562 e 576, indicando a presença e

preservação da estrutura dos componentes da gentamicina no líquido sobrenadante, a discussão para interpretação da fragmentação desses componentes será a mesma que foi realizada para a interpretação do espectro de massas para a solução aquosa de gentamicina, com um pequeno complemento devido a presença de picos característicos da MOF como o presença do pico em m/z 83, o qual foi atribuído a presença da ZIF-8 no sistema (Figura 4.66).

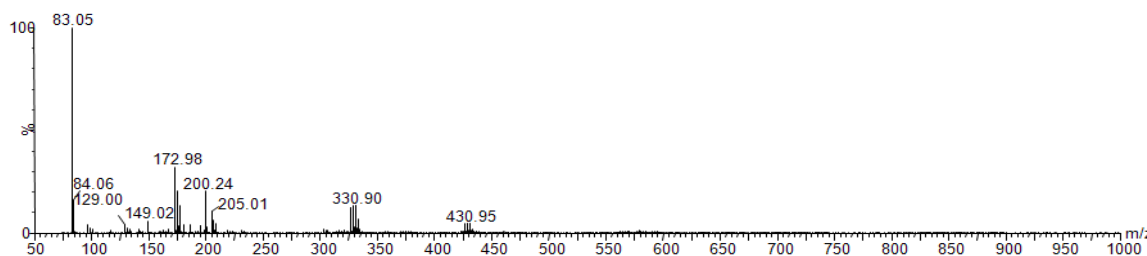


Figura 4.66 - ESI(+)-MS para ZIF-8.

Ao observar-se nas figuras 4.62 e 4.63 dos espectros de massas para os sólidos precipitados para 3 e 7 dias de contato com ZIF-8, verifica-se a também a ausência de picos em m/z 450, 464, 478, característicos dos principais componentes da gentamicina assim como os picos em m/z 322, 205, 160, 143, os quais são característicos da fragmentação da gentamicina, evidenciando uma provável não interação entre o fármaco e MOF da mesma forma que a encontrada e discutida anteriormente para os tempos reacionais obtidos para gentamicina e ZIF-8. De acordo com os espectros de massas apresentados para os sólidos precipitados e líquidos nota-se a presença de picos em m/z 83 atribuídos a presença da MOF, conforme apresentado no espectro de massas para a MOF isolada, apresentado na figura 4.66, necessitando de maiores estudos para se avaliar tal situação.

4.9.4 Amoxicilina

O ESI(+)-MS, figura 4.67, de uma solução aquosa de amoxicilina, revelou a presença do pico característico da amoxicilina em m/z 366 e seu isótopo em m/z 367 e um fragmento gerado pela perda de amônia em m/z 349⁹³ este evento (m/z 367) apresenta um aduto de potássio⁹⁴ em m/z 404 e seu isótopo em 405, a presença do aduto pode ser explicada pela adição de hidróxido de potássio na solubilização da amoxicilina, pode-se observar também neste espectro o dímero da amoxicilina em m/z 731^{95,96} com seu respectivo isótopo em m/z 732, assim como um aduto de

potássio para estes dois picos em m/z 769 e 770, na figura 4.68 é apresentado um esquema para fragmentação da amoxicilina.

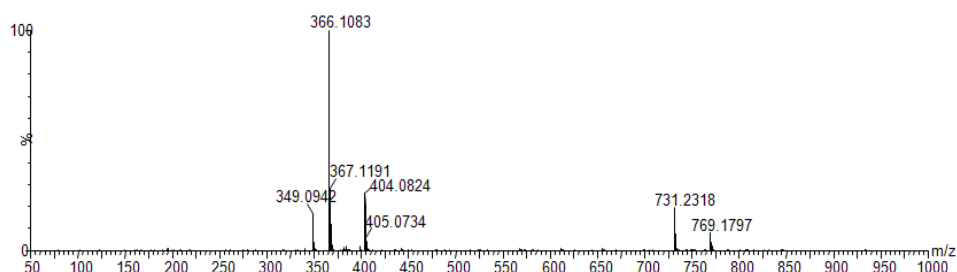


Figura 4.67 - ESI(+)-MS para solução aquosa de amoxicilina.

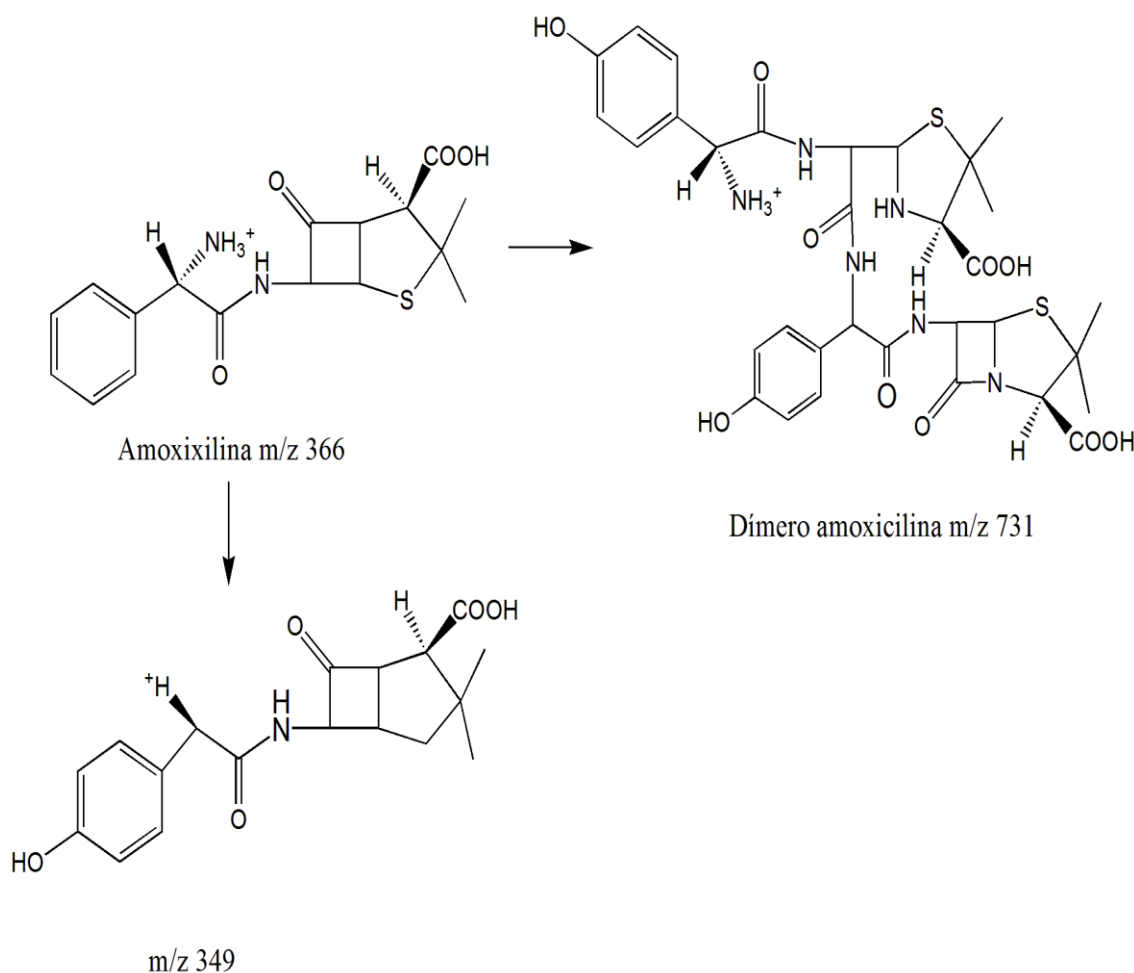


Figura 4.68 - Proposta de fragmentação da amoxicilina, adaptado de 93,94.

A seleção por massas e posterior fragmentação de m/z 349 produziu picos em m/z característicos da fragmentação desse íon, em m/z , 160 e 114, que podem

ser assinalados a fragmentação de sua estrutura, conforme pode ser visualizado na figura 4.69, não se assinalando uma estrutura para o pico em m/z 234, a proposta de fragmentação para m/z 349 é apresentada na figura 4.70.

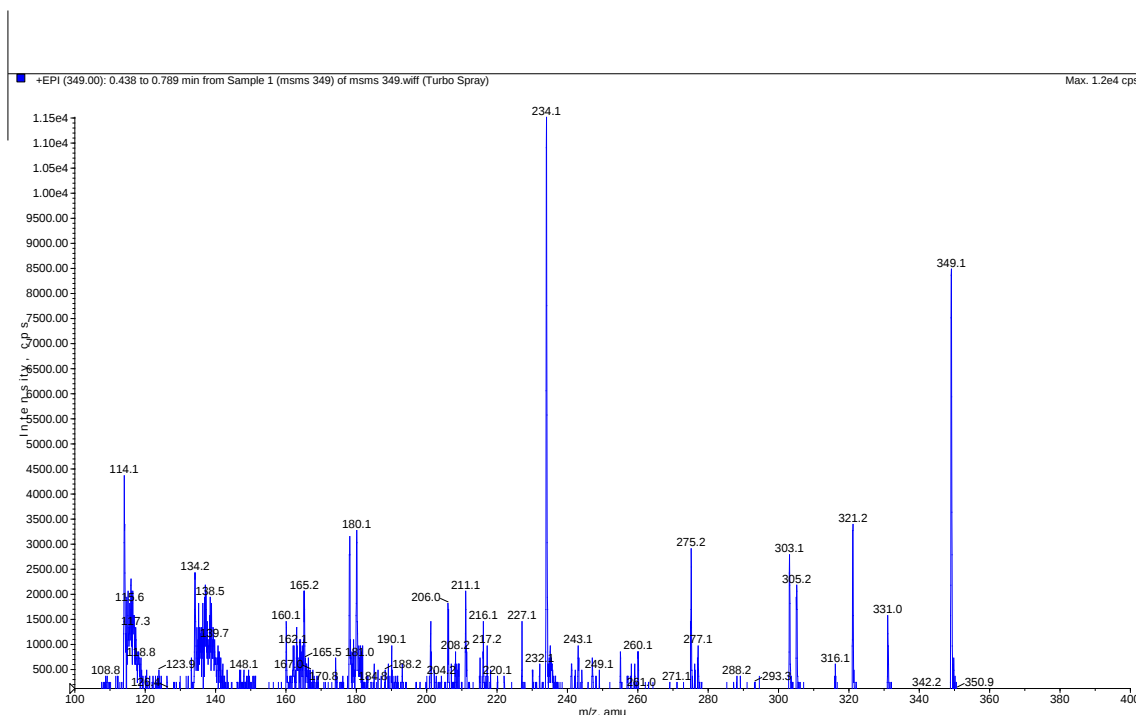


Figura 4.69 - ESI(+)-MS/MS para m/z 349.

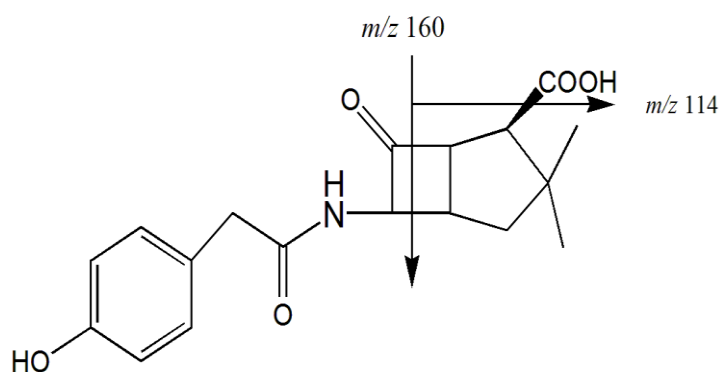


Figura 4.70 - Esquema de fragmentação sugerida para m/z 349, adaptado de94.

4.9.5 Amoxicilina e ZnBDC

Foram obtidos espectros ESI-MS para 3 e 7 dias de exposição de solução aquosa de amoxicilina com $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$. As figuras 4.71, 4.72, 4.73 e 4.74,

apresentam os espectros de massas obtido para o sólido precipitado, assim como para o líquido sobrenadante para 3 e 7 dias respectivamente.

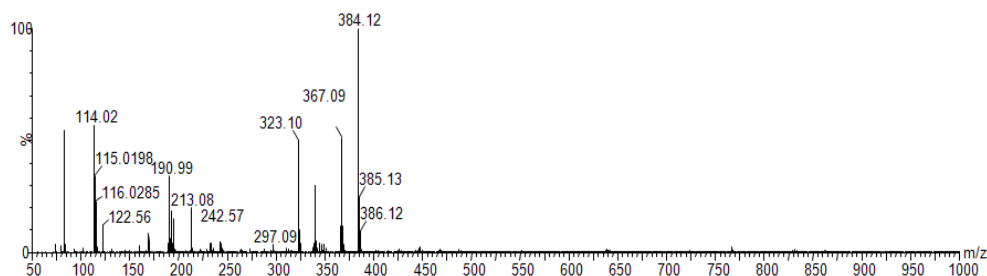


Figura 4.71 - ESI(+)-MS para sólido precipitado do sistema formado por amoxicilina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ por um período de 3 dias.

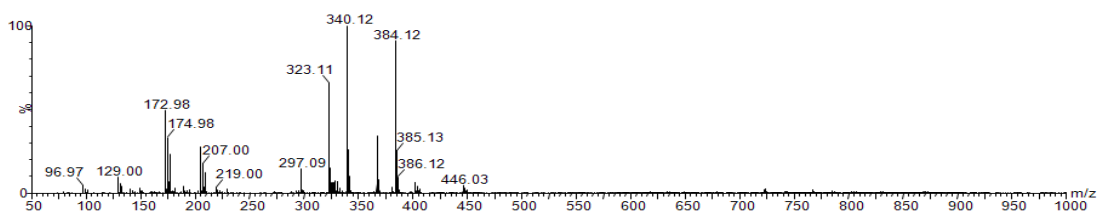


Figura 4.72 - ESI(+)-MS para sólido precipitado do sistema formado por amoxicilina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ por um período de 7 dias.

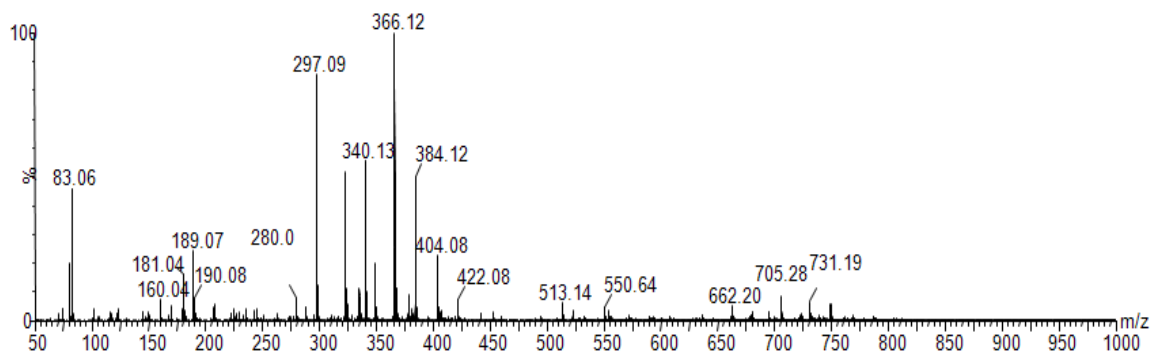


Figura 4.73 - ESI(+)-MS para o líquido sobrenadante do sistema formado por amoxicilina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ por um período de 3 dias

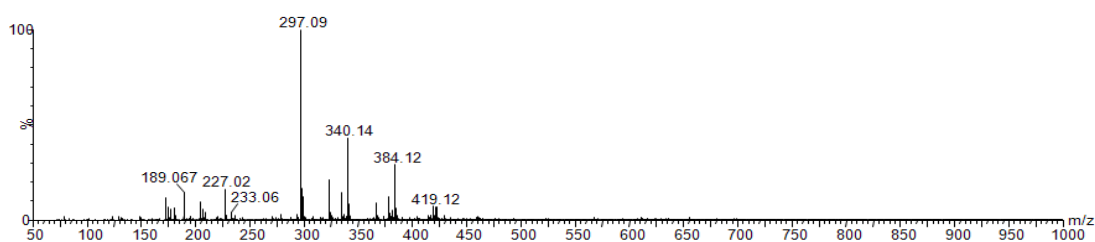


Figura 4.74 - ESI(+)-MS para o líquido sobrenadante do sistema formado por amoxicilina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ por um período de 7 dias

Ao se analisar os espectros de massas obtidos para os sólidos produzidos por amoxicilina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ é possível observar a pico característico da amoxicilina em m/z 366, em 3 dias de avaliação e a formação para ambos os tempos de um pico em m/z 384⁹⁷, o qual pode ser atribuído a abertura do anel β -lactâmico, produzindo os estereoisômeros do ácido peniciloico^{96,98} que contem um grupo carboxílico livre⁹⁴, com isso observando-se a presença do ácido peniciloico na forma protonada em m/z 384, caracterizando um produto de degradação da amoxicilina.

Observa-se a presença em ambos os tempos a presença de um pico em 367 o qual pode ser atribuído a perda de amônia do ácido peniciloico conforme os resultados encontrados na literatura^{94,98}. A seleção por massas e posterior fragmentação de m/z 323, o qual pode ser atribuído a perda de amônia e posterior descarboxilação do ácido peniciloico, é apresentada na figura 4.75, na qual é observada a fragmentação da ligação da amida e do anel tiazolidina, originando picos em m/z 189 e 160, característicos para esses eventos citados (Figura 4.76).

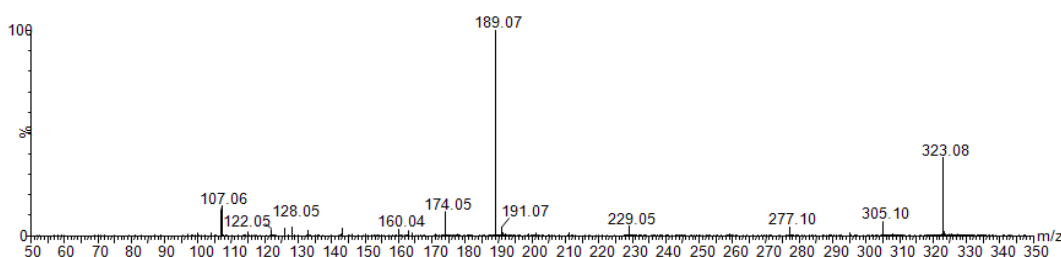


Figura 4.75 - ESI(+)-MS/MS para m/z 323

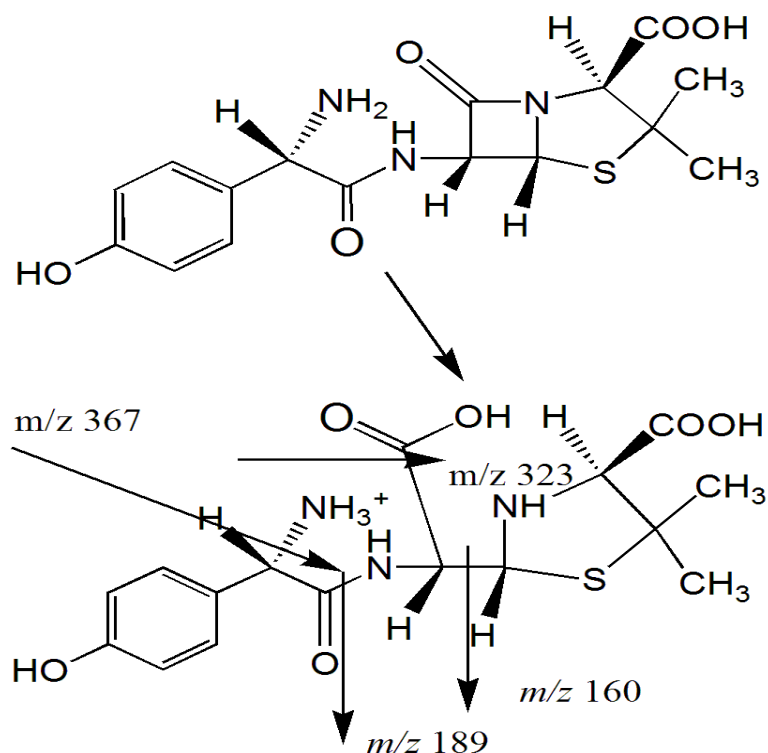


Figura 4.76 - Esquema de fragmentação sugerido para ácido peniciloico e m/z 323

Observamos também em ambos os espectros um pico em m/z 340, para esse evento foi obtido o espectro MS/MS apresentado na figura 4.77, o qual pode ser atribuído a descarboxilação do ácido peniciloico⁹⁷ originando dois possíveis diastereoisômeros denotados por ácidos peniloico em m/z 340, a separação entre os possíveis diastereoisômeros não pode ser feita, pois nesse estudo não foi utilizado cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas, caracterizando a formação de outro possível produto de degradação, a fragmentação para m/z em 340 é apresentada na figura 4.78. Nota-se também a presença pico em m/z 114, o qual pode ser atribuído a quebra do grupo carboxílico no anel tiazolidina.

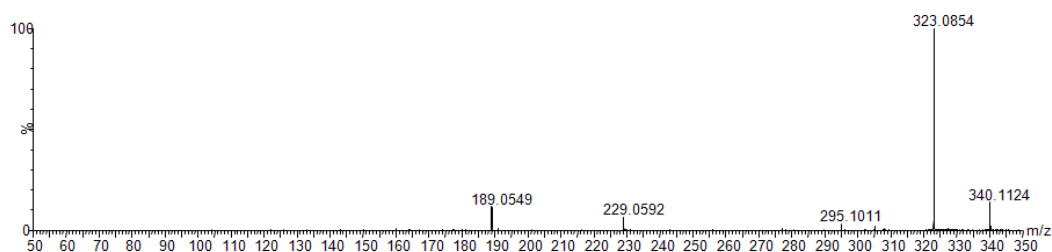


Figura 4.77 - ESI(+)-MS/MS para m/z 340

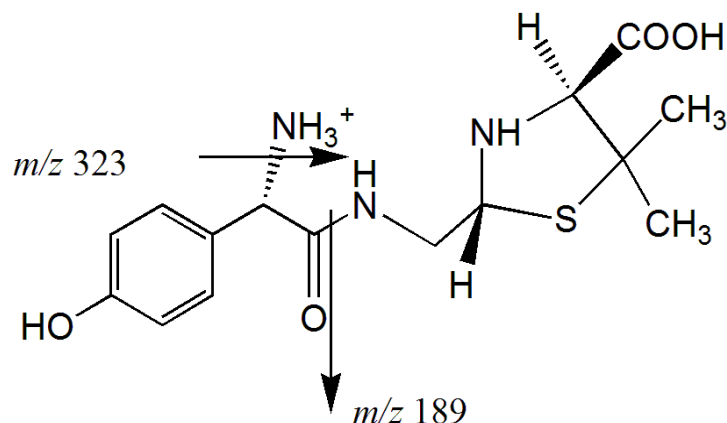


Figura 4.78 - Esquema de fragmentação sugerido para m/z 340

Tem-se também um pico em m/z 297, o qual indica outro provável produto de degradação da amoxicilina, necessitando de maiores estudos para elucidação de sua estrutura.

De acordo com os espectros de massas apresentados para os sólidos precipitados observa-se também a presença de picos em m/z 83, 96 e 129 os quais podem ser atribuídos a presença da MOF, de acordo com o espectro de massas para a MOF isolada, apresentado na figura 4.61, necessitando de maiores estudos para se avaliar tal situação.

A degradação da amoxicilina através do contato com a MOF pode ser atribuída a presença dos íons zinco, os quais, de forma semelhante aos íons de cádmio, degradam antibióticos β -lactâmicos conforme o estudo publicado na literatura⁹⁹, no qual ocorreu a degradação da ampicilina catalizada por íons de cádmio na presença de metanol, o qual, por sua vez, possui um largo raio iônico que se atribui como responsável por sua atividade catalítica.

A figura 4.73 apresenta o espectro de massas para o líquido formado por 3 dias de contato entre amoxicilina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$, onde é possível observar através do espectro de massas apresentado na figura 4.73 a presença de um pico em m/z 731 atribuído ao dímero da amoxicilina conforme citado anteriormente, formação do ácido peniciloico em m/z 384 com um aduto de potássio para este ion em m/z 422, a presença do pico em 367 característico da perda de amônia para o ácido peniciloico, pode-se notar a presença da amoxicilina através do pico em m/z

366, formação do ácido peniloico em m/z 340 com um aduto de potássio para esse evento em m/z 378, presença de m/z 323, o qual pode ser atribuído a perda de amônia e posterior descarboxilação do ácido peniciloico. Visualiza-se também um pico com relativa intensidade em m/z 297, característico de um provável produto de degradação da amoxicilina e os fragmentos em m/z 189 e 160 característicos da fragmentação da ligação da amida e do anel tiazolidina.

No espectro para o líquido sobrenadante obtido após 7 dias de avaliação, apresentado na figura 4.74, nota-se a presença do ácido peniciloico em m/z 384, porem com menor intensidade quando comparado a sua intensidade para 3 dias de reação e seu aduto de potássio em m/z 422, ausência do pico característico da amoxicilina em m/z 366, formação do ácido peniloico em m/z 340 com um aduto de potássio para esse evento em m/z 378, presença de m/z 323, com menor intensidade da mesma forma que o ácido peniciloico quando comparado a reação com 3 dias, observando agora um pico de intensidade máxima em m/z 297 o qual pode ser característico de um produto de degradação da amoxicilina conforme descrito anteriormente. Os produtos de degradação: ácido peniciloico e peniloico formados pelo contato da amoxicilina com a MOF ZnBDC não apresentam atividade bactericida^{100,101}, porém estão relacionados a processos alérgicos em humanos¹⁰².

O esquema proposto para a degradação da amoxicilina, assim como para a formação de seus produtos de degradação é apresentado na figura 4.79.

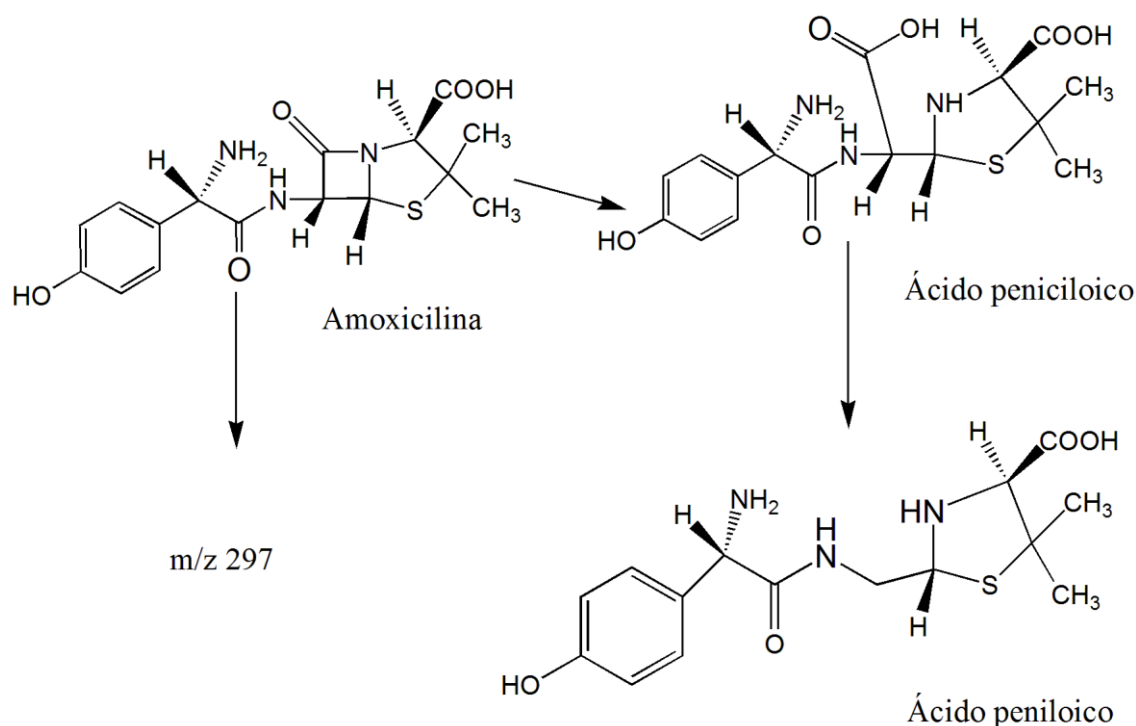


Figura 4.79 - Proposta de degradação da amoxicilina.

Baseado no exposto acima se pode inferir que após de submeter o contato entre amoxicilina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ em solução aquosa por 7 dias de agitação a temperatura ambiente, com base nos espectros de massas apresentados nas figuras 4.72 e 4.74 não é possível notar a presença do pico correspondente a amoxicilina em m/z 366. Indicando que a MOF estudada pode efetuar a degradação completa da amoxicilina em três produtos de degradação (ácido peniciloico, ácido peniloico e composto a se determinar estrutura), apresentando-se dessa forma como um provável agente de degradação da amoxicilina.

4.9.6 Amoxicilina e ZIF-8

Foram obtidos espectros ESI-MS para 3 e 7 dias de contato entre ZIF-8 e amoxicilina. As figuras 4.80, 4.81 e 4.82 apresentam os espectros de massas obtido para o sólido precipitado, assim como para o líquido sobrenadante para 3 e 7 dias respectivamente.

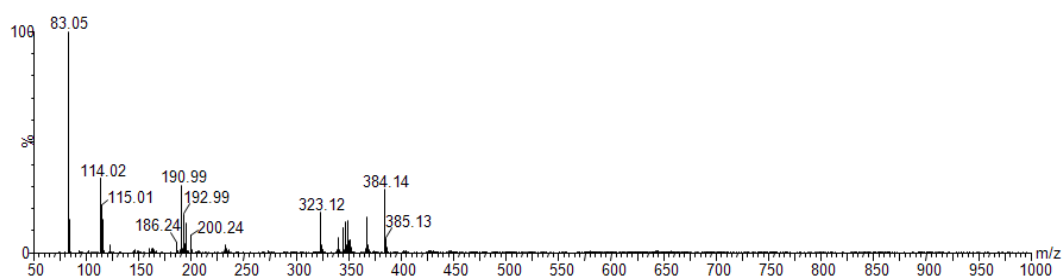


Figura 4.80 - ESI(+)-MS para sólido precipitado do sistema formado por amoxicilina e ZIF-8 por um período de 3 dias.

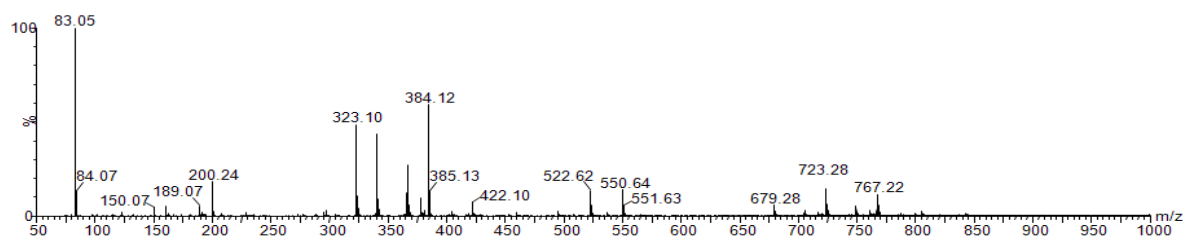


Figura 4.81 - ESI(+)-MS para líquido sobrenadante do sistema formado por amoxicilina e ZIF-8 por um período de 3 dias.

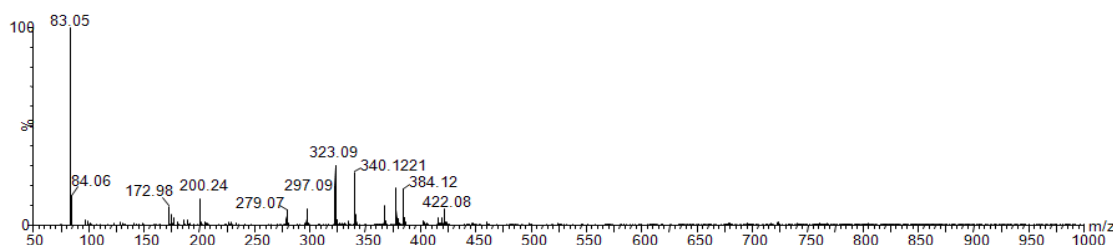


Figura 4.82 - ESI(+)-MS para líquido sobrenadante do sistema formado por amoxicilina e ZIF-8 por um período de 7 dias.

No espectro de massas apresentado para o líquido sobrenadante com três dias de reação na figura 4.81 é observado um pico em m/z 767 atribuído a ligação de dois fragmentos m/z 384 com a perda de um próton, presença de m/z 384 característico do ácido peniciloico com aduto de potássio para esse evento em m/z 422, a perda de amônia para o ácido peniciloico é observada em m/z 367, pode-se notar a presença da amoxicilina através do pico em m/z 366, formação do ácido peniciloico em m/z 340 com um aduto de potássio para esse evento em m/z 378, presença de m/z 323, o qual pode ser atribuído a perda de amônia e posterior descarboxilação do ácido peniciloico. Formação do pico em m/z 297, o qual foi

atribuído a um provável produto de degradação para amoxicilina ao interagir com a ZIF-8. Conforme o descrito anteriormente pode-se ver nesse espectro a presença de picos atribuídos a presença da MOF no sistema em m/z 83, o mesmo se encontrando para 7 dias de avaliação.

No espectro de massas apresentado para o líquido sobrenadante com sete dias de exposição na figura 4.82, possui uma diferença para o espectro obtido com 3 dias de contato, no que se refere à ausência do pico característico da amoxicilina em m/z 366 e ausência do pico em m/z 767 atribuído a ligação de dois fragmentos m/z 384.

O sólido precipitado para o sistema obtido com três dias de reação tem seu espectro de massas apresentado na figura 4.80, notando-se a presença do ácido peniciloico em m/z 384 com um aduto de potássio para esse evento em m/z 422, pico em m/z 367 característico da perda de amônia do ácido peniciloico, presença de um pico de baixa intensidade do pico característico da amoxicilina em m/z 366, produção do ácido penicoico em m/z 340 com aduto de potássio para esse evento em m/z 378, a perda de amônia e posterior descarboxilação do ácido peniciloico pode ser observada em m/z 323. Formação do pico em m/z 297, o qual foi atribuído a um provável produto de degradação para amoxicilina ao interagir com a ZIF-8. Conforme o descrito anteriormente pode-se ver nesse espectro a presença de picos atribuídos a presença da MOF no sistema em m/z 83.

Com base nas discussões para as interpretações para o espectro de massas obtido para ZIF-8 e amoxicilina em solução aquosa por 7 dias de agitação a temperatura ambiente, apresentado na figura 4.82 não é possível notar a presença do pico correspondente a amoxicilina em m/z 366. Observando-se que a amoxicilina sofre degradação ao interagir com a ZIF-8, formando os mesmos produtos observados ao se expor amoxicilina com $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$. Indicando que a MOF estudada pode vir a ser um provável agente de degradação da amoxicilina.

De acordo com o já apresentado a presença de fármacos em ecossistemas é preocupante, tornando-se um problema para os órgãos públicos e fonte de estudo para os pesquisadores. Algumas proposições já foram tomadas para remediar essa situação como os processos citados anteriormente (adsorção, filtração, processos

oxidativos avançados). Vários grupos de pesquisa tem dedicado a novas soluções para essa situação. Em sequência serão apresentados breves comentários sobre os trabalhos realizados pela comunidade científica como proposta a solução ou remediação dessa situação.

Trovó e colaboradores¹⁰³ investigaram a degradação dos fármacos amoxicilina, bezafibrato e paracetamol através de radiação solar e artificial. A amoxicilina foi eluída tendo como fase móvel 0,01M de acetato de sódio (pH=4), com metanol 95:5 sendo monitorada na região de 274 nm do espectro eletromagnético. Os resultados demonstraram que o processo foto-fenton foi capaz de efetuar a degradação dos fármacos avaliados.

Navarro e colaboradores degradaram antibióticos β -lactâmicos em presença de íons Cd^{2+} , Co^{2+} e Zn^{2+} em soluções metanólicas, obtendo um produto fluorescente, onde foi avaliado o tipo do íon nos comprimentos de ondas de emissão e excitação para os produtos obtidos.¹⁰⁴

Nagele e Moritz⁹⁴ realizaram a degradação da amoxicilina em meio ácido e em dimetil sulfoxido, resultados obtidos a partir da espectrometria de massas mostrou que a amoxicilina se degrada: em ácido penicilóico amoxicilínico e 4-hidroxifenigilil amoxicilina, ácido penilóico amoxicilínico, e a amoxicilina dicetopiperazina.

Magureanu e colaboradores⁹⁸ propuseram a utilização de três antibióticos (amoxicilina, oxacilina e ampicilina) em água por um tratamento não-termico de plasma (verificar tradução) através de uma barreira de descarga em uma configuração coaxial. Soluções contendo 100 mg/L de cada fármaco foram depositadas no reator de plasma submetendo-se em seguida a descarga, onde a mesma operou em um regime pulsado em temperatura ambiente e pressão atmosférica. Os produtos de degradação resultantes da degradação dos antibióticos foram identificados pela técnica de LC-MS, verificando que imediatamente após solubilização dos antibióticos em água sofrem hidrólise do anel β -lactâmico formando dois diastereoisômeros, não representando dessa forma uma etapa do processo de degradação, a amoxicilina foi degradada após 10 minutos de

tratamento, oxacilina necessitou de 30 minutos e a ampicilina 20 minutos para suas respectivas degradações.

Trovó e colaboradores⁹⁷ investigaram a influência de diferentes fontes de ferro na degradação da amoxicilina via processo foto-fenton, utilizando um simulador de luz solar como fonte de radiação, a degradação da amoxicilina foi melhor favorecida de ferrioxalato quando comparada com a utilização de FeSO₄, com a presença de Ferrioxalato a degradação da amoxicilina foi alcançada em 5 minutos enquanto que com FeSO₄ foram necessários 15 minutos, através da técnica HPLC-ESI-TOF foi possível observar a presença de 16 intermediários obtidos pela degradação da amoxicilina, obtidos a partir da hidroxilação do anel benzóico, abertura do anel β -lactâmico e outras etapas de hidroxilação.

Mavronilola e colaboradores¹⁰⁵ propuseram a degradação e a mineralização da amoxicilina mediada por reações foto-fenton tendo a radiação solar e artificial como fonte de radiação. Soluções de 30 mg/L de amoxicilina foram expostas ao contato com soluções contendo Fe²⁺ e H₂O₂, sendo irradiadas por radiação artificial e solar, onde foi possível observar que após 5 minutos de condução do processo ocorreu a degradação e posterior mineralização da amoxicilina, indicando que a amoxicilina foi facilmente degradada através da fotocatalise em intermediários estáveis seguido a mineralização do fármaco.

Reyes e colaboradores¹⁰⁶ realizaram um estudo de fotocatalise com o intuito de efetuar a degradação da tetraciclina em suspensões aquosas de TiO₂ com três diferentes fontes de radiação: Lâmpada de UV, dispositivo solar e lâmpada de UV-A (luz negra), variando-se também durante os experimentos a concentração do catalisador.

Com base nesse estudo foi possível verificar que a degradação da tetraciclina por dióxido de titânio, usando as diferentes fontes de radiação e com uma quantidade de 0,5g/L para o catalisador. Cerca de 50% da quantidade de tetraciclina foi eliminada após 10, 20 e 120 minutos de irradiação através das fontes lâmpada de UV, dispositivo solar e lâmpada de UV-A.

Beatriz e colaboradores¹⁰⁷ utilizaram o processo foto-fenton para a degradação da tetraciclina, avaliando-se a influencia da fonte de ferro(Fe(NO₃)₃ ou

ferrooxalato), peróxido e matriz (água pura, água superficial e água de tratamento de efluente). A degradação da tetraciclina foi favorecida pela presença de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ irradiada por radiação artificial, alcançando a degradação total após 1 minuto de irradiação, ao se utilizar radiação solar o ferrooxalato favorece a degradação.

4.10 Docking Molecular

Os ligantes listados na Tabela 3.4 foram docados nas estruturas da Zn-BDC (CSD 1821299) e ZIF-8 (CSD 602542). Os diferentes confôrmeros resultantes dos cálculos de docking molecular foram agrupados de acordo com o desvio médio quadrático (RMSD) em conjuntos denominados clusters. Um RMSD igual a 2.0 Å foi utilizado em todas as simulações. Durante os cálculos de docking molecular a energia de interação entre um dado confôrmero e a MOF é determinada e utilizada como critério de seleção para conformações de maior probabilidade para o complexo MOF-ligante. A energia de interação permite avaliar a interação entre um determinado ligante e um receptor (MOF). Quanto mais negativa for essa energia, maior é a estabilidade entre ligante-receptor. O confôrmero de menor energia foi selecionado para cada composto testado. Em geral, a conformação de menor energia corresponde ao cluster de maior população. No caso do docking molecular em MOFs é comum observa-se uma mesma conformação do ligante que interage com diferentes regiões do framework, devido ao arranjo cristalino.

O efeito do pH sob as interações dos ligantes com as MOFs foi avaliado através da representação de diferentes estados de protonação para os respectivos ligantes. O ibuprofeno pode se apresentar sob a forma deprotonada com carga formal igual a -1 ou protonado com carga 0. Os estágios de protonação para amoxicilina apresentam cargas formais de 1 (protonada, pH ácido), 0 (zwitterionica, pH neutro) e -1 (deprotonada, pH básico). A gentamicina apresenta a forma protonada com carga +1 e deprotonada com carga 0. A ZIF-8 consiste de um anel de 5 membros, imizadol, criando uma estrutura supramolecular através da coordenação do Zn^{2+} aos átomos de N, nas posições 1,3 do anel imidazol. A estrutura supramolecular apresentada pela ZIF-8 (Figura 1.8) é muito semelhante a estrutura da zeolita sodalita^{75,32}. A $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ consiste de um cluster teatraedrico formado por Zn^{2+} ligado a duas moléculas de benzenodicarboxilato ao longo do plano cristalográfico^{30,67}. A estrutura supramolecular apresentada pela MOF

corresponde a uma estrutura lamelar em forma de V, na qual o ligante pode ser acomodado nos espaços inter-lamelares ou na superfície da MOF. Durante o procedimento de docking as conformações das MOFs são mantidas rígidas enquanto todos os diedros rotacionais dos ligantes são completamente flexíveis.

No presente estudo moléculas de fármacos foram escolhidas para representar situações simples ou complexas sob a perspectiva da busca conformacional e adequação da função de energia na predição das interações ligantes-MOFs. Moléculas simples possuem um pequeno número de diedros rotacionais, *i.e.* graus de liberdade, necessitando um menor número de iterações para convergir a busca conformacional. Interagindo de forma bem definida com as moléculas receptoras. Esse é claramente o caso do ibuprofeno. Ao contrário, moléculas complexas apresentam um alto número de diedros rotacionais, necessitando de um maior número de interações para convergir a busca conformacional. Em nosso estudo essa classe de moléculas é representada pela amoxicilina e gentamicina. É bem estabelecido que as funções de avaliações têm uma limitada performance na estimativa de valores absolutos para as energias de ligação⁸³. No entanto, essas funções mostram uma boa performance quando usada de forma comparativa para a ordenação dos diferentes confôrmers de um dado ligante interagindo com a mesma rede⁷⁰. O procedimento de docking molecular adotado neste trabalho mostrou-se adequado tanto para identificar as possíveis conformações adotadas por um dado ligante quando em presença da MOFs selecionadas, quanto para diferenciar a afinidade de ligação entre os mesmos dentro de um erro de 2 kcal.mol⁻¹ associado com a função de avaliação⁷⁸. (Tabela 4.3)

Sistema	Conformação de ocorrência ² [%]			Energia de ligação ³ [kcal.mol ⁻¹]			Kd estimado [M]		
Estágio de protonação ¹	P	NP	N	P	NP	N	P	NP	N
GENTA.BDC*	-	-	n/ a	29,14	29,04	n/ a	-	-	n/ a
GENTA.ZIF-8*	-	-	n/ a	11,91	11,80	n/ a	-	-	n/ a
AMX.BDC	30	92	82	5,83	-30,01	-8,75	-	10 ⁻²³	10 ⁻⁷
AMX.ZIF-8	40	99	75	2,57	-11,51	-3,88	-	10 ⁻⁴	10 ⁻³
IBP.BDC	100	100	n/ a	-4,83	-18,26	n/ a	10 ⁻³	10 ⁻¹³	n/ a
IBP.ZIF-8	100	100	n/ a	-0,61	-6,09	n/ a	10 ⁻³	10 ⁻⁴	n/ a

Tabela 4.3 - DESCRICAO ¹Estágios de protonação são protonado (P), deprotonado (NP) e neutro (N). O estado protonado corresponde ao pH ácido, deprotonado ao pH básico, e o ultimo ao pH neutro. ²Conformação de ocorrência predominante em todas as amostras estudadas, ³Energia de ligação corresponde à energia do confôrmero de menor energia dentro de um dado *cluster*. *O docking molecular da gentamicina não produziu conformações que interajam com as MOFs avaliadas, portanto não apresentou conformação de ligação nas MOFs.

O ibuprofeno liga-se na ZIF-8 via interação eletrostática entre o grupo carboxílico desta e o íon Zn²⁺ na superfície da MOF (Figura 4.83). As formas protonada e deprotonada do ibuprofeno estabeleceram o mesmo modo de ligação na ZIF-8 (Figura 4.83). A afinidade de ligação é estimada pela constante de dissociação K_d, calculada através da razão entre a concentração dos reagentes (MOF M e fármaco F) e a concentração do produto (Complexo MOF-Fármaco MF), no entanto essa constante é estimada através do energia calculada com base na função empírica:

$$K_d = \frac{[M][F]}{[MF]} \quad (1)$$

Assim quando K_d for pequeno, ocorre um deslocamento da reação no sentido da formação do complexo MOF-Fármaco e significando uma forte interação entre MOF e fármaco. A constante de dissociação estimada pelo docking molecular (Tabela 4.3) para o ibuprofeno adsorvido na superfície da ZIF-8 foi da ordem de milimolar (10⁻³ a 10⁻⁴M), para o ibuprofeno em meio neutro e básico respectivamente.

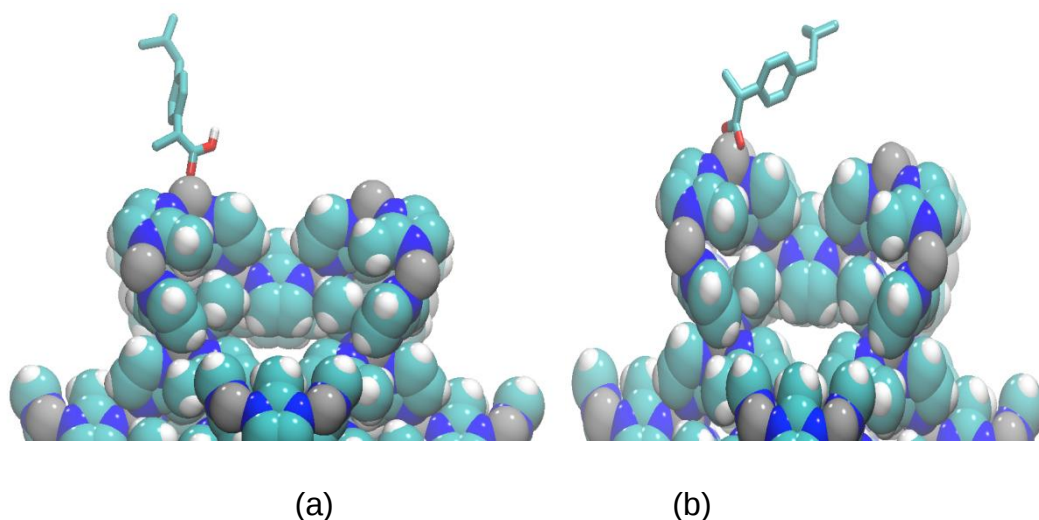


Figura 4.83 - Confômero de menor energia para ibuprofeno. Conformação predominante de um total de 108 conformações amostradas para ibuprofeno protonado (a) e desprotonado (b) ao interagir com ZIF-8, respectivamente.

As conformações predominantes amostradas para a amoxicilina também variam significativamente de acordo com o respectivo estado de protonação da molécula. A amoxicilina liga na superfície da ZIF-8 através de interações eletrostáticas, entre o fármaco e o íon Zn^{2+} presente na estrutura da MOF (Figura 4.84). As energias de interação mais favoráveis correspondem às conformações em pH neutro e básico (tabela 4.3). A amoxicilina em pH neutro liga-se a superfície da ZIF-8 através de interações predominantemente eletrostáticas estabelecidas pelo grupo carboxílico do anel tiazolidínico e da carbonila do anel β -lactâmico com os íons Zn^{2+} na superfície da MOF. Para a amoxicilina em pH básico, as interações eletrostáticas são estabelecidas pelos grupos grupo carboxílico e hidroxila com os íons Zn^{2+} na superfície da ZIF-8. A conformação com energia de interação mais favorável tem uma ocorrência de 99% sob condições básicas e 75% sob condições neutras. Em condições ácidas, vários confôrmeros amostrados não se ligam à ZIF-8. A conformação com a energia de interação mais favorável forma interações eletrostáticas entre o grupo carboxílico e o íon Zn^{2+} da ZIF-8, e constitui apenas 40% das conformações amostradas (Tabela 4.3). A constante de afinidade estimada para a amoxicilina na superfície da ZIF-8 foi de 10^{-4} M em pH básico e 10^{-3} M em pH neutra (Tabela 4.3). Estimativas para pH ácido não foram obtidas devido a energia de ligação desfavorável para tais condições.

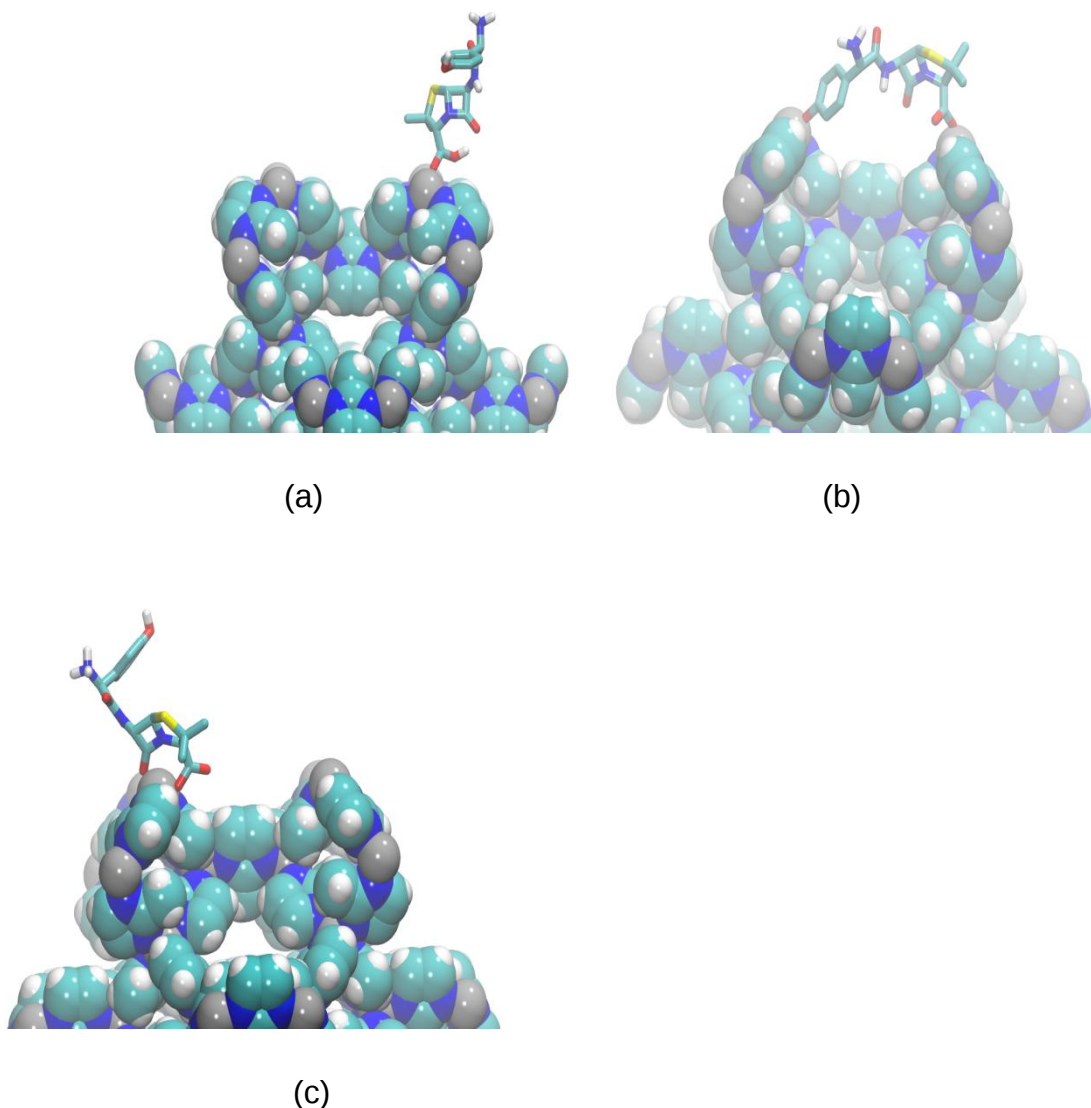


Figura 4.84 - Conômero de menor energia para amoxicilina. Conformação predominante de um total de 108 conformações amostradas para amoxicilina protonada (a), desprotonada (b) e neutra (c) ao interagir com ZIF-8, respectivamente.

A gentamicina não se liga à superfície da ZIF-8 (Figura 4.85), apresentando energia de interação desfavorável. As contribuições mais desfavoráveis para a energia de interação resultam dos termos correspondentes às interações eletrostáticas e especialmente de dessolvatação. Estes resultados obtidos via cálculos de docking molecular puderam ser validado experimentalmente. A caracterização experimental via espectrometria de massas das amostras sólidas e líquidas formadas pelo contato entre a ZIF-8 e gentamicina mostraram que a gentamicina não é incorporada na MOF.

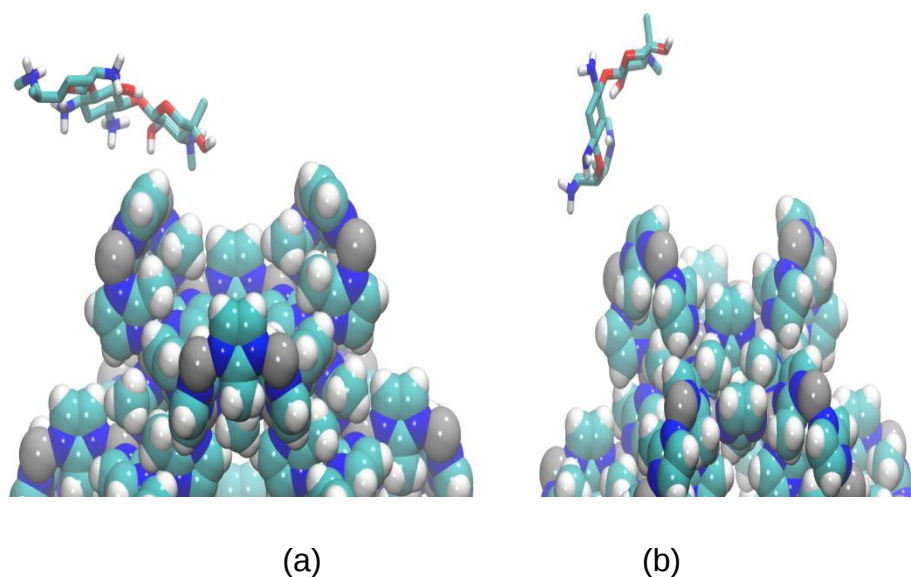
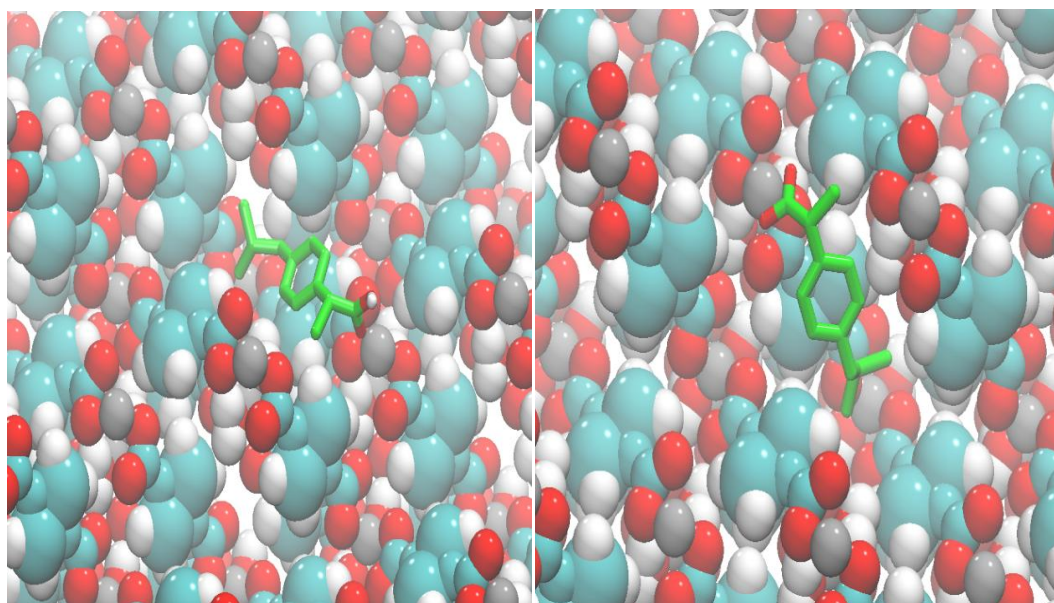


Figura 4.85 - Conformação predominante de um total de 108 conformações amostradas para gentamicina protonada (a) desprotonada (b) ao interagir com ZIF-8, respectivamente.

O ibuprofeno liga-se na $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ através de interações eletrostáticas estabelecidas entre a superfície da MOF e o íon metálico Zn^{2+} . O fármaco liga-se paralelamente a estrutura lamelar da MOF. As interações eletrostáticas ocorrem entre o grupo carboxílico do fármaco e o íon Zn^{2+} , enquanto as interações π - π ocorrem através dos anéis benzênicos do fármaco e da MOF, que se encontram empilhados (Figura 4.86). As formas protonada e deprotonada do ibuprofeno estabeleceram o mesmo modo de ligação na $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ (Figura 4.86). A afinidade de ligação difere em vários graus de magnitude de acordo com o estado de protonação do ibuprofeno (Tabela 4.3). A constante de afinidade estimada para o ibuprofeno na superfície da $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ foi 10^{-13} M sob condição básica e 10^{-3} M sob condição ácida (Tabela 4.3).



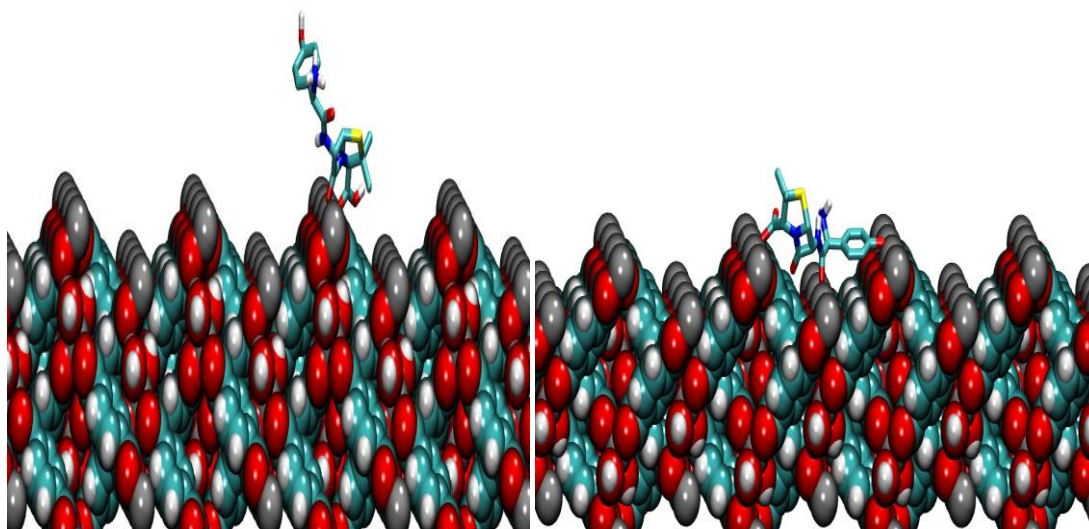
(a)

(b)

Figura 4.86 - Confômero de menor energia para ibuprofeno. Conformação predominante de um total de 108 conformações amostradas para ibuprofeno protonado (a) desprotonado (b) ao interagir com ZnBDC, respectivamente.

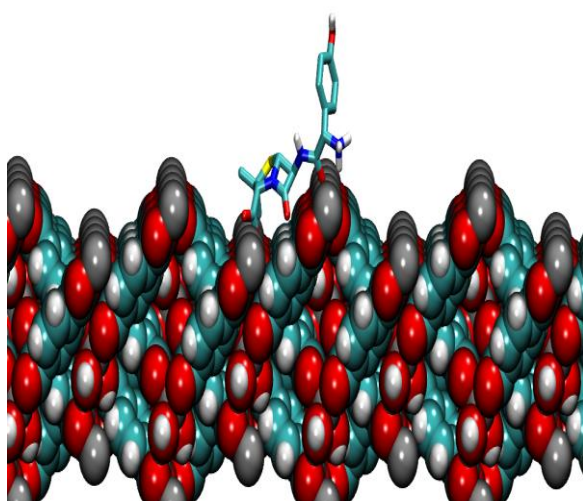
A amoxicilina liga-se na superfície da $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ através de interações eletrostáticas entre o fármaco e o íon Zn^{2+} presente na estrutura da MOF (Figura 4.86). Como observado para a ZIF-8, a predominância de um dado confômero da amoxicilina varia significativamente de acordo com seu estado de protonação. As menores energias correspondem às conformações em pH neutro e básico, de acordo com o observado na tabela 4.3. Sob condições ácidas, a conformação correspondente à energia de interação mais favorável interage via o grupo carboxílico e o íon Zn^{2+} da $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$, representando 30% das conformações amostradas (Tabela 4.3). A amoxicilina neutra liga-se a superfície da $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ através de interações eletrostáticas estabelecidas pelo grupo carbonila da amida e o grupo hidroxila do anel fenólico com o íon Zn^{2+} da superfície da MOF. Para a amoxicilina deprotonada as interações eletrostáticas são estabelecidas pelos grupos hidroxila, carbonila da amida, carboxílico com o íon Zn^{2+} da superfície da $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$. A conformação mais favorável possui uma ocorrência de 92% sob condições básicas e 82% sob condições neutras. A afinidade de ligação difere em vários graus de magnitude de acordo com o estado de protonação da amoxicilina (Tabela 4.3). As constantes de dissociação estimadas

para a amoxicilina na superfície da $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ foram de 10^{-23} molar em pH básica e 10^{-7} molar em pH neutro (Tabela 4.3). Estimativas para pH ácido não foram obtidas devido a energia de ligação desfavorável para tais condições.



(a)

(b)



(c)

Figura 4.87 - Confômero de menor energia para amoxicilina. Conformação predominante de um total de 108 conformações amostradas para amoxicilina protonada (a) desprotonada (b) e neutra (c) ao interagir com ZnBDC, respectivamente.

Da mesma forma que para a ZIF-8, a gentamicina não possui uma energia de interação favorável com a $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ (Figura 4.88). Da mesma forma, a energia de dessolvatação da gentamicina é desfavorável, e contribui uma energia de interação com a MOF também desfavorável. Os resultados do docking molecular da gentamicina na $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ foram confirmados através da caracterização das amostras sólidas e líquidas formadas pelo contato entre a $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ e gentamicina. De fato caracterização por várias técnicas experimentais como espectrometria de massas, análise elementar, microscopia eletrônica de varredura, análise termogravimétrica, análise térmica diferencial, absorção da região do infravermelho mostram que a gentamicina não é incorporada na $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$.

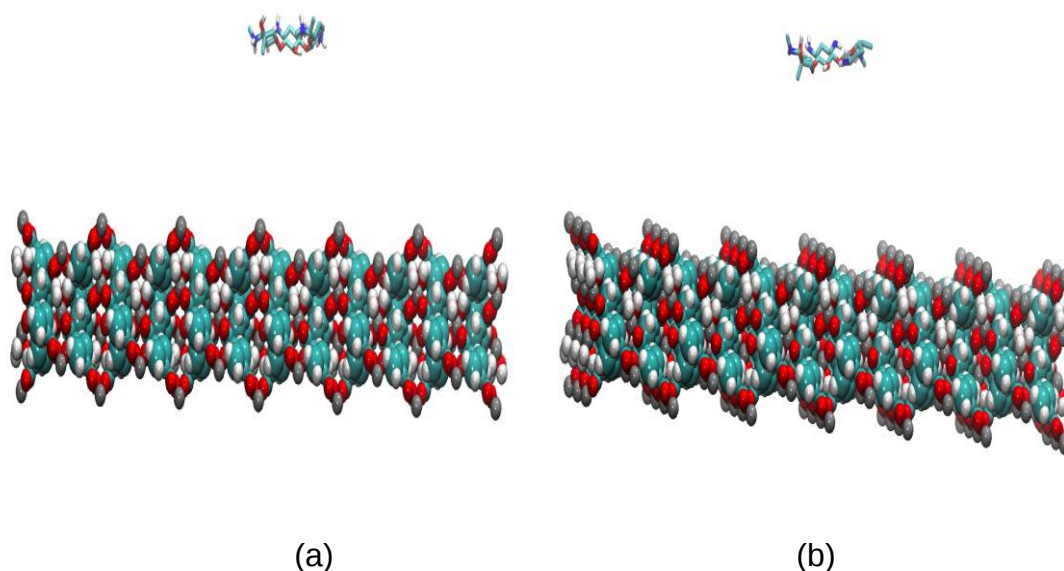


Figura 4.88 - Conformação predominante de um total de 108 conformações amostradas para gentamicina protonada (a) e desprotonada (b) ao interagir com ZnBDC, respectivamente.

CAPÍTULO V: CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

5.1 Conclusões

Os resultados obtidos para a caracterização dos sistemas formados pela gentamicina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$, amoxicilina com $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ e ZIF-8, foram imprescindíveis para determinação das interações intermoleculares estabelecidas nos dois sistemas.

Através das técnicas de análise térmica (TG e DTA), encontrou-se a ausência de eventos térmicos relacionados a gentamicina, nas amostras sólidas formadas pelo contato de gentamicina com $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$.

A análise elementar revela que as amostras formadas pelo contato de gentamicina com $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$, possuem uma composição em termos de carbono, nitrogênio, enxofre e oxigênio, muito semelhante à composição da própria MOF.

Os espectros de absorção na região do infravermelho, obtidos para os sistemas formados por gentamicina e MOF, apresentam a supressão dos modos vibracionais referentes a gentamicina.

A espectrometria de massas confirmou o verificado pelas demais caracterizações, onde se observou que a gentamicina não estava adsorvida na MOF $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$.

Tais caracterizações revelaram que o método proposto para remover a gentamicina através da $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$, mostrou-se ineficiente para tal função.

Através do contato entre amoxicilina e $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ e amoxicilina com ZIF-8, realizou-se leituras de absorção na região do ultra-violeta visível para esses sistemas, encontrando-se a formação de uma nova banda de absorção em 350 nm, indicativa da degradação do fármaco.

Ao realizarmos a caracterização por espectrometria de massas para as amostras formadas pelo contato da amoxicilina com as MOFs, foi possível encontrar que a amoxicilina tinha sido completamente degradada após 7 dias de exposição. Em todas as situações foi possível notar a presença de três produtos de

degradação da amoxicilina, não se determinando porém a estrutura do produto formado em m/z 297.

Evidenciando que o íon metálico Zn^{2+} foi o parâmetro fundamental para a degradação da amoxicilina, em detrimento do ligante e estrutura supramolecular apresentadas pelas MOFs escolhidas, sugerindo a utilização das MOFs estudadas como novos agentes de degradação do fármaco amoxicilina.

Os resultados apresentados nesta dissertação sugerem que o método de docking molecular constitui uma metodologia adequada para a identificação fármacos com afinidade para adsorção em MOFs. Desta forma, o método distinguiu entre um composto que interage com as MOFs estudadas (amoxicilina) e um outro que não interage (gentamicina). O método também reproduziu de forma qualitativa o efeito do pH sobre a energia de interação entre ligante e a MOF. Este aspecto é interessante do ponto de vista experimental porque permite estabelecer condições de pH ideais melhor adsorção de um dado fármaco em uma MOF de interesse.

No entanto, é importante ressaltar que o método de docking não é capaz de prever a degradação da amoxicilina pelo Zn^{2+} presentes nas duas MOFs estudadas. Esta restrição limita o uso deste procedimento apenas para o processo de adsorção.

5.2 Perspectivas

- Determinar a estrutura do produto de degradação da amoxicilina formado em m/z 297.
- Realizar a reação com nitrato de zinco e amoxicilina, para se confirmar a influência do íon de zinco.
- Avaliar a degradação da amoxicilina através da $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ por 28 dias.
- Avaliar a reutilização da $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ como agente de degradação da amoxicilina.
- Avaliar a degradação da amoxicilina por $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$, através de novos métodos reacionais como: ultrassom, micro-ondas, hidrotermal;
- Utilizar radiação ultra-violeta em conjunto com a $[Zn(BDC)(H_2O)_2]_n$ para degradar a amoxicilina.
- Realizar estudos de toxicidade aguda e crônica para os produtos de degradação obtidos;

- Realizar estudos com outros antibióticos da classe das penicilinas para serem degradados a partir das MOFs estudadas.
- Avaliar outras MOFs como agente de adsorção da Gentamicina;
- Avaliar e tratar através da metodologia proposta neste trabalho efluentes reais contendo a amoxicilina.
- Comparar os resultados obtidos para a degradação da amoxicilina com os processos oxidativos avançados (POAs).
- Validar de modo sistemático o uso da metodologia de docking molecular para a seleção de fármacos com afinidade por MOFs. Esta validação inclui a caracterização da dependência das conformações e K_D calculadas dos conjuntos de parâmetros atômicos utilizados, assim como a implementação de uma função de energia adequada para o estudo interações envolvendo materiais não-biológicos.

REFERÊNCIAS

- (1) Tranchemontagne, D.; Hunt, J.; Yaghi, O. *Tetrahedron* **2008**, 64, 8553-8557.
- (2) James, S. L. *Chemical Society Reviews* **2003**, 32, 276.
- (3) Férey, G. *Chemical Society Reviews* **2008**, 37, 191-214.
- (4) Klose, D.; Siepmann, F.; Elkharraz, K.; Siepmann, J. *International Journal of Pharmaceutics* **2008**, 354, 95-103.
- (5) Rowsell, J. *Microporous and Mesoporous Materials* **2004**, 73, 3-14.
- (6) Liang, Y.; Hong, M.; Cao, R.; Weng, J.; Su, W. *Inorganic Chemistry Communications* **2001**, 4, 599-601.
- (7) Zhao, Z.; Li, Z.; Lin, Y. S. *Langmuir* **2009**, 10015-10020.
- (8) Yagui, O. M.; Li, H. L. *Journal of the American Chemical society* **1995**, 10401-10402.
- (9) Cai, Y.-P.; Su, C.-Y.; Li, G.-B.; Mao, Z.-W.; Zhang, C.; Xu, A.-W.; Kang, B.-S. *Inorganica Chimica Acta* **2005**, 358, 1298-1304.
- (10) Rodrigues, M. O.; Paz, F. A.; Freire, R. O.; Sá, G. F. de; Galembeck, A.; Montenegro, M. C. B. S. M.; Araújo, A. N.; Alves, S. *The Journal of Physical Chemistry* **2009**, 113, 12181-8.
- (11) Coe, K. C. O.; Harnisch, J. A.; Thomas, L. M.; Guzei, I. A.; Angelici, R. J. *Inorganica Chimica Acta* **1999**, 286, 207-214.
- (12) Biradha, K.; Ramanan, A.; Vittal, J. J. *Crystal Growth & Design* **2009**.
- (13) Robin, A. Y.; Fromm, K. M. *Coordination Chemistry Reviews* **2006**, 250, 2127-2157.
- (14) Férey, G. *Chemical Society reviews* **2008**, 37, 191-214.
- (15) O'Keeffe, M. *Journal of Solid State Chemistry* **2000**, 152, 3-20.
- (16) McKinlay, A. C.; Xiao, B.; Wragg, D. S.; Wheatley, P. S.; Megson, I. L.; Morris, R. E. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130, 10440-10444.
- (17) Wanderley, K. A.; Alves, S. J.; Paiva-Santos, C. O. *Química Nova* **2011**.
- (18) Choi, J.; Son, W.; Kim, J.; Ahn, W. *Microporous and Mesoporous Materials* **2008**, 116, 727-731.

- (19) Düren, T.; Sarkisov, L.; Yaghi, O. M.; Snurr, R. Q. *Langmuir* **2004**, *20*, 2683-2689.
- (20) Llabresixamena, F.; Abad, A; Corma, A; Garcia, H. *Journal of Catalysis* **2007**, *250*, 294-298.
- (21) Ravon, U.; Domine, M. E.; Gaudillère, C.; Desmartin-chomel, A.; Farrusseng, D. *Elsevier* **2008**, *174*, 467-470.
- (22) Horcajada, P.; Serre, C.; Maurin, G.; Ramsahye, N. a; Balas, F.; Vallet-Regí, M.; Sebban, M.; Taulelle, F.; Férey, G. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 6774-6780.
- (23) Horcajada, P.; Serre, C.; Vallet-Regí, M.; Sebban, M.; Taulelle, F.; Férey, G. *Angewandte Chemie* **2006**, *45*, 5974-5978.
- (24) Rieter, W. J.; Taylor, K. M. L.; An, H.; Lin, W.; Lin, W. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 9024-5.
- (25) Han, S.; Wei, Y.; Valente, C.; Lagzi, I.; Gassensmith, J. J.; Coskun, A.; Stoddart, J. F.; Grzybowski, B. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 16358-16361.
- (26) Taylor-Pashow, K. M. L.; Della Rocca, J.; Xie, Z.; Tran, S.; Lin, W. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 14261-14263.
- (27) Noro, S.-ichiro; Kitagawa, S.; Akutagawa, T.; Nakamura, T. *Progress in Polymer Science* **2009**, *34*, 240-279.
- (28) Sanseverino, A. M. *Química Nova* **2002**, *25*, 660-667.
- (29) Ni, Z.; Masel, R. I. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 12394-5.
- (30) Guilera, G.; Steed, J. W. *Chemical Communications* **1999**, *2*, 1563-1564.
- (31) Wu, H.; Zhou, W.; Yildirim, T. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 5314-5.
- (32) Ordoñez, M. J. C.; Balkus Jr., K. J.; Ferraris, J. P.; Musselman, I. H. *Journal of Membrane Science* **2010**, *361*, 28-37.
- (33) Sen Gupta, S.; Bhattacharyya, K. G. *Advances in Colloid and Interface Science* **2011**, *162*, 39-58.
- (34) Aristov, Y. I. *Applied Thermal Engineering* **2011**, 1-9.
- (35) Haque, E.; Lee, J. E.; Jang, I. T.; Hwang, Y. K.; Chang, J.-S.; Jegal, J.; Jhung, S. H. *Journal of Hazardous Materials* **2010**, *181*, 535-542.

- (36) Haque, E.; Jun, J. W.; Jhung, S. H. *Journal of Hazardous Materials* **2011**, 185, 507-511.
- (37) Alaton, I. A.; Dogruel, S.; Baykal, E.; Gerone, G. *Journal of Environmental Management* **2004**, 73, 155-163.
- (38) Kummerer, K.; Al-Ahmad, A.; Mersch-Sundermann. *Chemosphere* **2000**, 40, 701-710.
- (39) Fent, K.; Weston, A. a; Caminada, D. *Aquatic toxicology* **2006**, 76, 122-59.
- (40) Fanelli, R. *Environmental Science & Technology* **2003**, 37, 1241-1248.
- (41) Bendz, D.; Paxéus, N. a; Ginn, T. R.; Loge, F. J. *Journal of Hazardous Materials* **2005**, 122, 195-204.
- (42) Melo, S. A.; Trovó, A. G.; Bautitz, I. V.; Nogueira, R. P. F. *Química Nova* **2009**, 32, 188-197.
- (43) Fractionation, C.; Screening, B. *Environmental Science & Technology* **1998**, 1549-1558.
- (44) Zafra-Gómez, A.; Ballesteros, O.; Navalón, A.; Vilchez, J. L. *Microchemical Journal* **2008**, 88, 87-94.
- (45) Napoleão, D. C. *Avaliação e tratamento dos contaminantes emergentes (ácido acetilsalicílico, diclofenaco e paracetamol) utilizando processos oxidativos avançados*. UFPE, **2011**.
- (46) Henle, E. S.; Luo, Y.; Linn, S. *Biochemistry* **1996**, 35, 12212-12219.
- (47) Federation, R. *Environmental Science & Technology* **2000**, 34, 2162-2168.
- (48) Albizzati, E. D.; Alfano, O. M. *Society* **2002**, 1436-1444.
- (49) Andreozzi, R.; Caprio, V.; Ciniglia, C.; Champdoré, M. de; Giudice, R. Lo; Marotta, R.; Zuccato, E. *Environmental Science & Technology* **2004**, 38, 6832-6838.
- (50) Ferreira da Silva, M.; Vaz-Moreira, I.; Gonzalez-Pajuelo, M.; Nunes, O. C.; Manaia, C. M. *Microbiology Ecology* **2007**, 60, 166-76.
- (51) Drawz, S. M.; Bonomo, R. *Clinical Microbiology Reviews* **2010**, 23, 160-201.
- (52) Cha, J. M.; Yang, S.; Carlson, K. H. *Journal of Chromatography* **2006**, 1115, 46-57.
- (53) Consenso. *Arquivos de Gastroenterologia* **2005**, 128-132.

- (54) Malfertheiner, P.; Megraud, F.; O'Morain, C.; Bazzoli, F.; El-Omar, E.; Graham, D.; Hunt, R.; Rokkas, T.; Vakil, N.; Kuipers, E. J. *Gut* **2007**, *56*, 772-781.
- (55) Larsson, D. G. J.; Pedro, C. de; Paxeus, N. *Journal of Hazardous Materials* **2007**, *148*, 751-755.
- (56) Christian, T.; Schneider, R. J.; Farber, H. A.; Meyer, M. T.; Goldbach, H. E. *Acta Hydroquímica e Hydrobiológica* **2003**, *31*, 36-44.
- (57) Castiglioni, S.; Bagnati, R.; Fanelli, R.; Pomati, F.; Calamari, D.; Zuccato, E. *Environmental Science & Technology* **2006**, *40*, 357-363.
- (58) Löffler, D.; Ternes, T. *Journal of Chromatography* **2003**, *1000*, 583-588.
- (59) Grahek, R.; Zupancic-Kralj, L. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **2009**, *50*, 1037-1043.
- (60) Li, B.; Adams, E.; Schepdael, A. Van; Hoogmartens, J. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* **2006**, *20*, 393-402.
- (61) Li, B.; Schepdael, A. Van; Hoogmartens, J.; Adams, E. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical analysis* **2011**, *55*, 78-84.
- (62) Park, J. W.; Hong, J. S. J.; Parajuli, N.; Koh, H. S.; Park, S. R.; Lee, M.-O.; Lim, S.-K.; Yoon, Y. J. *Analytical chemistry* **2007**, *79*, 4860-4869.
- (63) Huxford, R. C.; Rocca, J. D.; Lin, W. *Current Opinion in Chemical Biology* **2011**, *14*, 262-268.
- (64) Steffen, A.; Thiele, C.; Tietze, S.; Strassnig, C.; Kämper, A.; Lengauer, T.; Wenz, G.; Apostolakis, J. *Chemistry* **2007**, *13*, 6801-6809.
- (65) Korb, O.; Wood, P. *Chemical Communications* **2010**, *46*, 3318-20.
- (66) Barreto, A. S.; Silva, R. L. da; Santos Silva, S. C. G. Dos; Rodrigues, M. O.; Simone, C. a de; Sá, G. F. de; Júnior, S. a; Navickiene, S.; Mesquita, M. E. de *Journal of Separation Science* **2010**, *33*, 3811-3816.
- (67) Zhu, L.-N.; Zhang, L. Z.; Wang, W.-Z.; Liao, D.-Z.; Cheng, P.; Jiang, Z.-H.; Yan, S.-P. *Inorganic Chemistry Communications* **2002**, *5*, 1017-1021.
- (68) Edgar, M.; Mitchell, R.; Slawin, a M.; Lightfoot, P.; Wright, P. *Chemistry* **2001**, *7*, 5168-75.
- (69) Morris, G. M.; Goodsell, D. S.; Halliday, R. S.; Huey, R.; Hart, W. E.; Belew, R. K.; Olson, A. J.; Al, M. E. T. *Journal of Computational Chemistry* **1998**, *19*, 1639-1662.
- (70) Brooijmans, N.; Kuntz, I. D. *Annual review of Biophysics and Biomolecular Structure* **2003**, *32*, 335-373.

- (71) Mudd, S.; I, M.; Has-, C. P.; Kempton, J. I. I.; Metz, C. W.; Stanley, W. M. *Science* **1940**, 77-79.
- (72) Yuriev, E.; Agostino, M.; Ramsland, P. *Journal of Molecular Recognition* **2011**, 24, 149-164.
- (73) Rowsell, J. L. C.; Yaghi, O. M. *Angewandte* **2005**, 44, 4670-4679.
- (74) Morris, G. M.; Huey, R.; Lindstrom, W.; Sanner, M. F.; Belew, R. K.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J. *Journal of Computational Chemistry* **2009**, 30, 2785-2791.
- (75) Pan, Y.; Liu, Y.; Zeng, G.; Zhao, L.; Lai, Z. *Chemical communications* **2011**, 47, 2071-2073.
- (76) Goodford, P. J. *Journal of Medicinal Chemistry* **1985**, 28, 849-857.
- (77) Weiner, S. J.; Kollman, P. a.; Nguyen, D. T.; Case, D. A. *Journal of Computational Chemistry* **1986**, 7, 230-252.
- (78) Huey, R.; Morris, G. M.; Olson, A. J.; Goodsell, D. S. *Journal of Computational Chemistry* **2007**.
- (79) Holland, J. H. *Adaptation in Natural and Artificial Systems* **1975**, 183.
- (80) Park, K. S.; Ni, Z.; Côté, A. P.; Choi, J. Y.; Huang, R.; Uribe-Romo, F. J.; Chae, H. K.; O'Keeffe, M.; Yaghi, O. M. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2006**, 103, 10186-10191.
- (81) Woods, R. J.; Chappelle, R. *Journal of Molecular Structure* **2000**, 527, 149-156.
- (82) Rana, M. K.; Chimica, D.; Vienna, V.; Pazzona, F. G.; Suffritti, G. B.; Demontis, P.; Masia, M.; Officina, I.; Slacs, U. O. S. **2011**, 1575-1582.
- (83) Mobley, D. L.; Dill, K. A. *Structure* **2009**, 489-498.
- (84) Feng, S.; Shan, N.; Carpenter, K. J. *Organic Process Research & Development* **2006**.
- (85) Montes, a.; Tenorio, a.; Gordillo, M. D.; Pereyra, C.; Martínez de la Ossa, E. J. *The Journal of Supercritical Fluids* **2010**, 51, 399-403.
- (86) Bariccati, R. A.; Silva, C.; Souza, M. L.; Lindino, C. A.; Rosa, M. F. *Eclética Química* **2008**, 33, 79-84.
- (87) Andreozzi, R.; Canterino, M.; Marotta, R.; Paxeus, N. *Journal of Hazardous Materials* **2005**, 122, 243-50.
- (88) Valletregi, M. *Solid State Ionics* **2004**, 172, 435-439.

- (89) Tellez, C. A.; Hollauer, E.; Mondragon, M. A.; Castano, V. M. *Spectrochim Acta* **2001**, 57, 993-1007. .
- (90) Bebu, A.; Szabó, L.; Leopold, N.; Berindean, C.; David, L. *Journal of Molecular Structure* **2011**, 993, 52-56.
- (91) Swaminathan, J.; Ramalingam, M.; Sethuraman, V.; Sundaraganesan, N.; Sebastian, S.; Kurt, M. *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy* **2010**, 75, 183-90.
- (92) Nurkeeva, Z. S.; Khutoryanskiy, V. V.; Mun, G. A.; Sherbakova, M. V.; Ivaschenko, A. T.; Aitkhozhina, N. A. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2004**, 57, 245-249.
- (93) Lu, C.-Y.; Feng, C.-H. *Journal of Separation Science* **2007**, 30, 329-332.
- (94) Nägele, E.; Moritz, R. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry* **2005**, 16, 1670-1676.
- (95) Valvo, L.; Alimonti, S.; Alimenti, R.; Sena, C. De; Signoretti, E. C.; Draisci, R.; Giannetti, L. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **1997**, 15, 487-493.
- (96) Valvo, L. *Journal of Chromatography* **1998**, 797, 311-316.
- (97) Trovó, A. G.; Nogueira, R. F. P.; Agüera, A.; Fernandez-Alba, A. R.; Malato, S. *Water research* **2011**, 45, 1394-1402.
- (98) Magureanu, M.; Piroi, D.; Mandache, N. B.; David, V.; Medvedovici, a; Bradu, C.; Parvulescu, V. I. *Water research* **2011**, 45, 3407-3416.
- (99) Márquez García, A.; Gutiérrez Navarro, P.; Martínez de Las Parras, P. J. *Talanta* **1998**, 46, 101-109.
- (100) Cole, M.; Kenig, M. D.; Hewitt, V. A. *Microbiology* **1973**, 3, 463-468.
- (101) Deshpande, A. D.; Baheti, K. G.; Chatterjee, N. R. *Current* **2004**, 87.
- (102) Parker, A. C. W.; Louis, S.; Vaughn, R. J. *CRC Critical Reviews in Toxicology* **1972**.
- (103) Trovó, A. G.; Melo, S. A. S.; Nogueira, R. F. P. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2008**, 198, 215-220.
- (104) Navarro, P. G.; Bekkouri, A. E.; Reinoso, E. R. **1998**, 2263-2266.
- (105) Mavronikola, C.; Demetriou, M.; Hapeshi, E.; Partassides, D.; Michael, C.; Mantzavinos, D.; Kassinos, D. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology* **2009**, 84, 1211-1217.

- (106) Reyes, C.; Fernandez, J.; Freer, J.; Mondaca, M.; Zaror, C.; Malato, S.; Mansilla, H. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2006**, *184*, 141-146.
- (107) Bautitz, I. R.; Nogueira, R. F. P. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry* **2007**, *187*, 33-39.
- (108) Deacon, G. B.; Phillips, R. J. *Coordination Chemistry Reviews* **1980**, *33*, 227.
- (109) Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*; 6 ed.; Wiley: New Jersey, **2009**.

7 ANEXOS

AMOXICILINA E ZIF 8

Nas figuras 1, 2 e 3 estão apresentadas as curvas de TG para os sistemas obtidos nos diferentes tempos. As perdas de massa para cada tempo terão as seguintes interpretações:

- (i) Sistema AMX-ZIF-8-1D: nesta curva de TG é observada a presença de quatro eventos, apresentando um deslocamento para a direita referente ao segundo e terceiro e no quarto eventos quando comparado com a curva de Tg da amoxicilina, diferença essa que conforme visto na discussão de caracterização por espectrometria de massas para esse sistema pode ser atribuída a formação de 3 produtos de degradação da amoxicilina. A primeira perda de massa (4,448%) no intervalo de 40 a 110°C, atribuída a desidratação residual da amoxicilina, a segunda perda de massa (24,203%) no intervalo de 160 a 330°C interpretada como início da decomposição térmica do fármaco e seus prováveis produtos de degradação, a terceira (19,468%) e a quarta (25,781%) em 331 a 490°C e 491 a 665°C, respectivamente, podem ser interpretados como a decomposição térmica dos produtos de degradação da amoxicilina e amoxicilina e parte orgânica da MOF, conduzindo ao óxido metálico
- (ii) Sistema AMX-ZIF-8-3D: nesta curva de TG é possível observar a presença de quatro eventos, apresentando um deslocamento para a direita referente ao segundo e terceiro eventos e para esquerda no quarto quando comparado com a curva de TG da amoxicilina, diferença essa que conforme visto na discussão de caracterização por espectrometria de massas para essa amostra pode ser atribuída a formação de 3 produtos de degradação da amoxicilina. A primeira perda de massa (4,448%) no intervalo de 40 a 110°C, atribuída a desidratação residual da amoxicilina, a segunda perda de massa (24,203%) no intervalo de 160 a 330°C interpretada como início da decomposição térmica do fármaco e seus prováveis produtos de degradação, a terceira (19,468%) e a quarta (25,781%) em 331 a

490°C e 491 a 665°C respectivamente, podem ser interpretados como a decomposição térmica dos produtos de degradação da amoxicilina e amoxicilina a parte orgânica da MOF, levando a formação do óxido metálico

- (iii) Sistema AMX-ZIF-8-7D: quatro eventos são observados nesta curva termogravimétrica, apresentando um deslocamento para a direita referente ao segundo e terceiro eventos e um leve deslocamento para esquerda no quarto evento quando comparado com a curva de Tg da amoxicilina, diferença essa que conforme visto na discussão de caracterização por espectrometria de massas para essa amostra pode ser atribuída a presença de 3 produtos de degradação oriundos da amoxicilina. A primeira perda de massa (5,003%) no intervalo de 40 a 100°C, atribuída a desidratação dos prováveis produtos de degradação da amoxicilina, a segunda perda de massa (22,851%) no intervalo de 160 a 320°C interpretada como início da decomposição térmica dos prováveis produtos de degradação, a terceira (18,662%) a quarta (28,603%) em 321 a 450°C e 451 a 600°C, respectivamente, podem ser interpretados como a decomposição térmica dos produtos de degradação da amoxicilina e a parte orgânica da MOF, sendo indicativo da formação do óxido metálico.

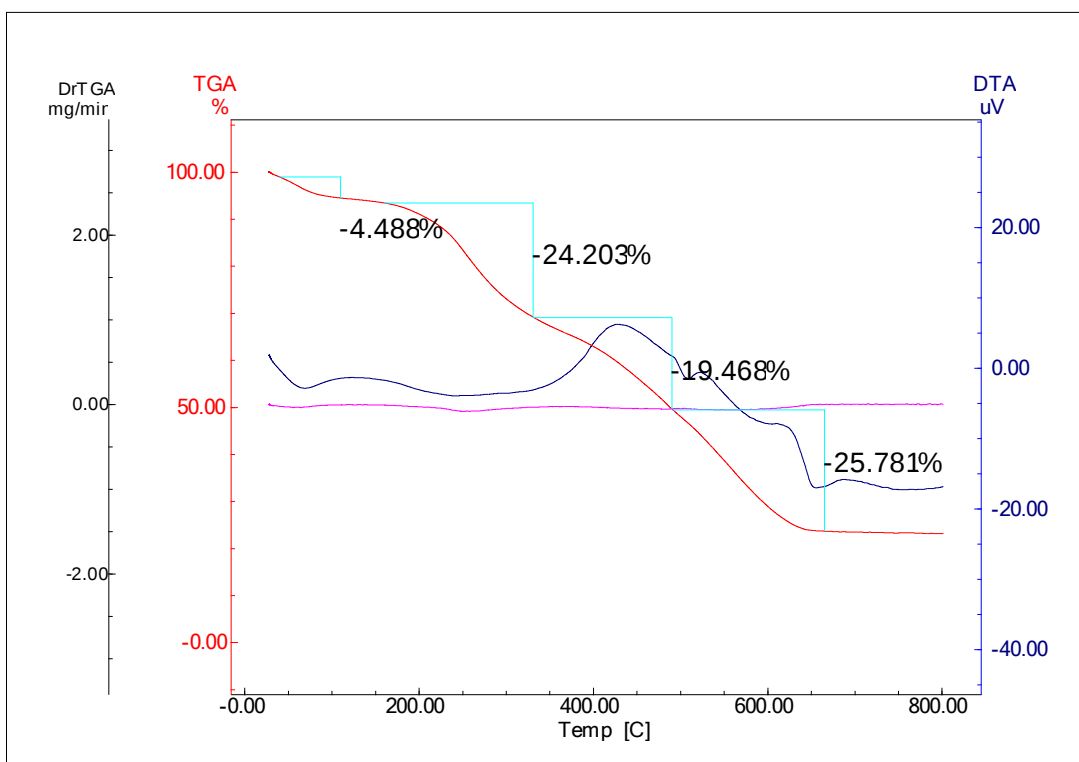


Figura 1 - Curva de TG (vermelho), DTG (rosa) e DTA (azul) para o sólido formado por amoxicilina e ZIF-8 para com 1 dia de avaliação.

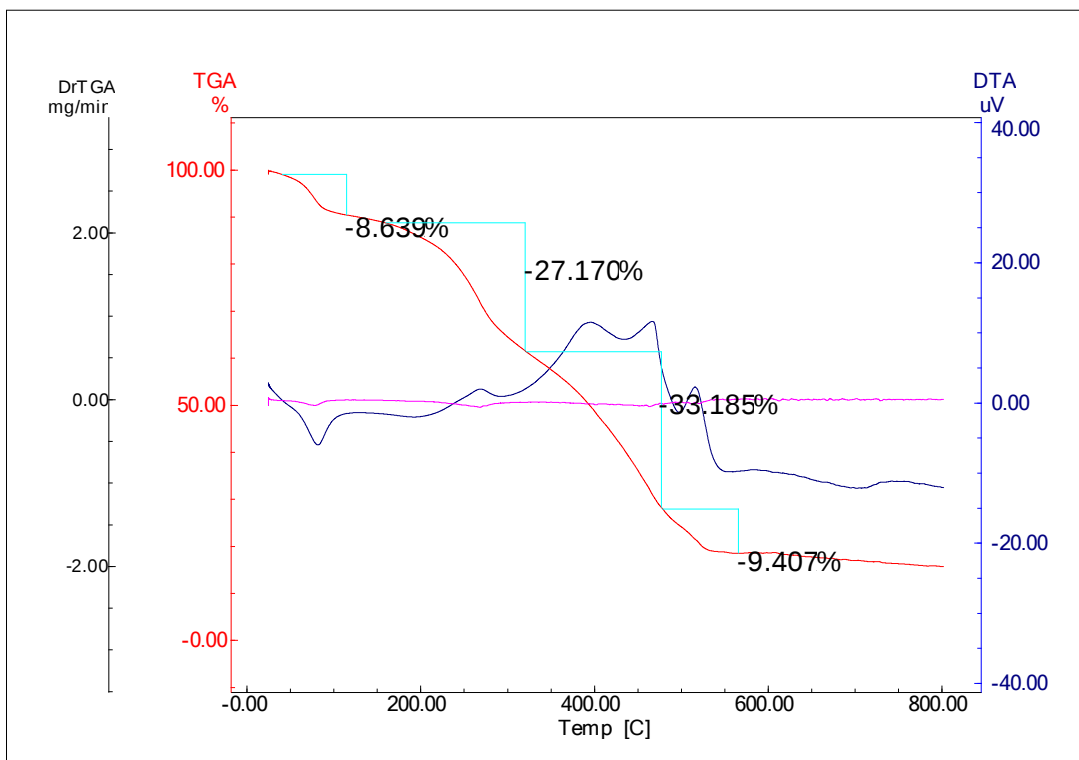


Figura 2 - Curva de TG (vermelho), DTG (rosa) e DTA (azul) para sólido formado por amoxicilina e ZIF-8 com 3 dias de avaliação.

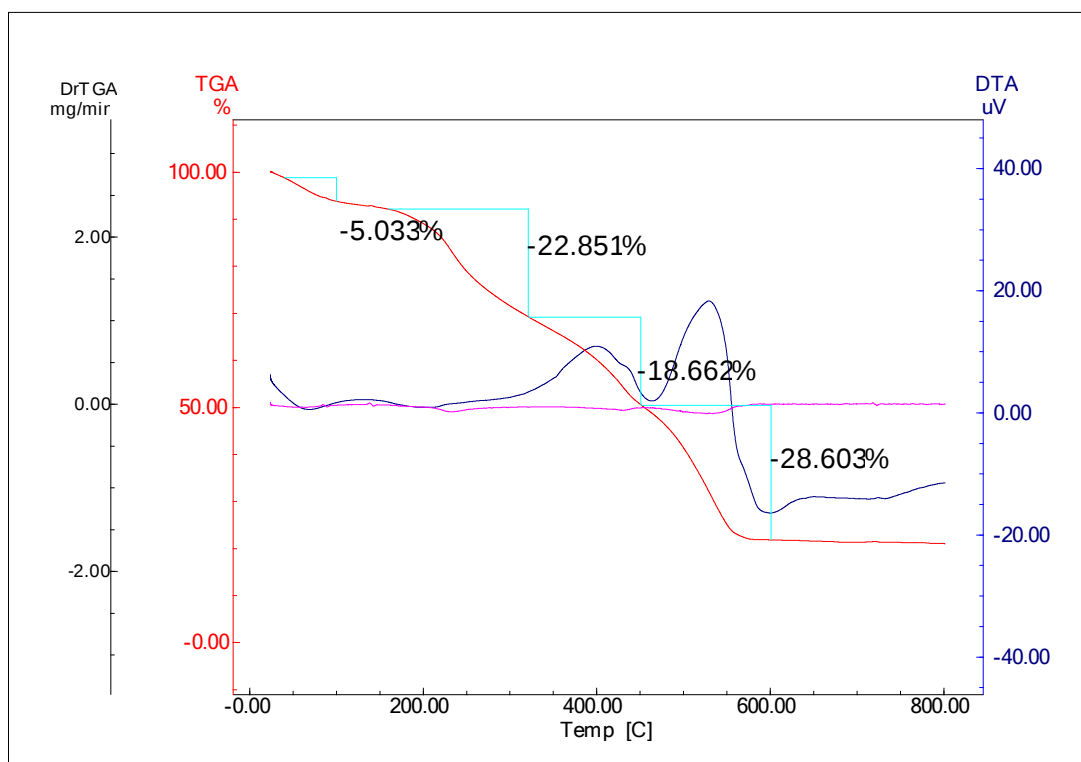


Figura 3 - Curva de TG (vermelho), DTG (rosa) e DTA (azul) para sólido formado por amoxicilina e ZIF-8 com 7 dias de avaliação

AMOXICILINA E ZIF-8

As figuras 4 apresentam as curvas de DTA obtidas para os sólidos precipitados referentes aos tempos de avaliação entre amoxicilina e ZIF-8, as quais apresentam sua interpretação abaixo:

- (i) Sistema AMX-ZIF-8-1D: Nesta curva é possível notar um primeiro evento endotérmico entre 35 a 90°C, atribuído a desidratação do fármaco, na sequência tem-se um evento alargado endotérmico entre 175 a 350°C, que pode ser interpretado como o começo da degradação do fármaco e de seus produtos de degradação, seguido a esse evento nota-se três eventos consecutivos exotérmicos a partir de 351 terminando em 670°C, atribuídos como o fim da decomposição térmica do fármaco e de seus prováveis produtos de degradação e do ligante orgânico.
- (ii) Sistema AMX-ZIF-8-3D: Um primeiro evento endotérmico entre 60 e 105°C é observado atribuído a desidratação do fármaco, na sequência

observa-se um evento endotérmico ligeiramente alargado no intervalo de 150 a 220°C, equivalente ao início da degradação térmica do fármaco e de seus produtos de degradação, seguido a esse evento tem-se 4 eventos consecutivos exotérmicos começando em 221 e terminando em 560°C, que podem ser interpretado como o fim da decomposição térmica do fármaco e de seus produtos de degradação e da parte orgânica da MOF;

- (iii) Sistema AMX-ZIF-8-7D: Nesta curva tem-se um primeiro evento endotérmico situado entre 40 a 80°C, atribuído a desidratação dos produtos de degradação da amoxicilina, na sequência tem-se um evento ligeiramente endotérmico (150 a 250°C), que pode ser interpretado como o início da decomposição térmica dos produtos de degradação, seguido a esse evento tem-se 4 eventos consecutivos exotérmicos no intervalo entre 300 a 615°C, atribuídos como o fim da decomposição térmica dos produtos de degradação do fármaco e da parte orgânica da MOF.

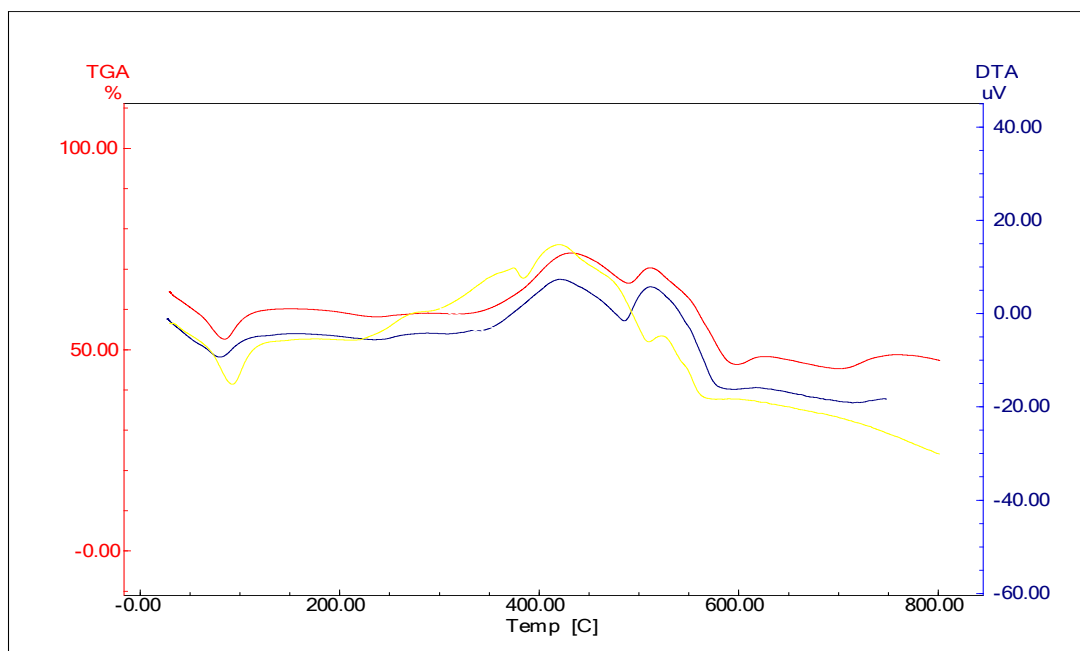


Figura 4 - Sobreposição de curvas de DTA para sólido formado a partir de ZIF-8 com amoxicilina, 1 dia (vermelho), 3 dias (azul), 7 dias (amarelo).

Cargas parciais para fármacos e unidade da MOF, calculadas via RESP.

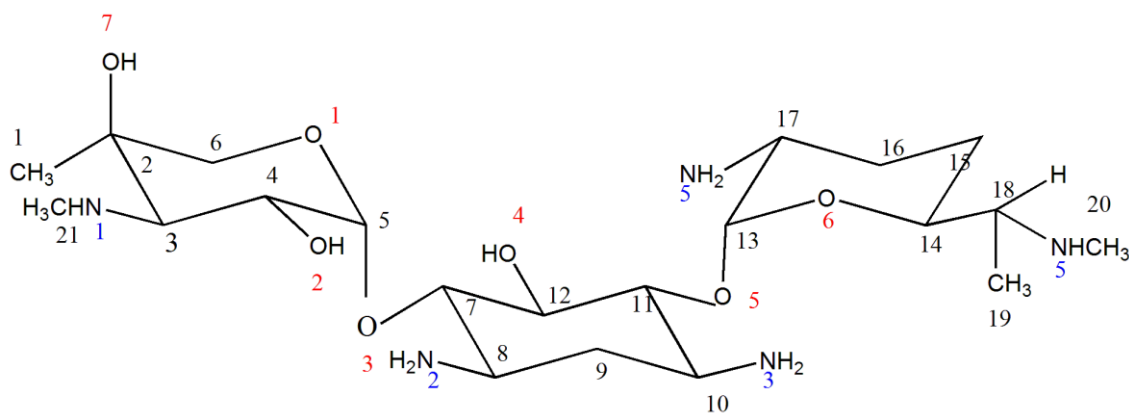


Figura 5 - Estrutura gentamicina

ÁTOMOS	GENTAD	GENTAP
O3	-0.456	-0.520
O5	-0.605	-0.657
O4	-0.692	-0.681
O1	-0.553	-0.606
O6	-0.629	-0.532
O2	-0.699	-0.675
O7	-0.907	-0.770
N2	-1.066	0.087
N3	-1.020	0.454
N1	-0.848	0.125
N4	-1.020	0.024
N5	-0.800	-0.119
C7	0.227	0.340
C11	0.394	0.610
C12	0.207	0.283
C8	0.638	0.055

C10	0.322	-0.317
C9	-0.275	0.243
C5	0.610	0.708
C3	0.374	-0.012
C4	0.023	0.129
C13	0.744	0.750
C2	0.676	0.545
C17	0.385	0.034
C14	0.067	0.231
C16	0.088	0.099
C6	0.100	0.226
C15	-0.072	-0.113
C18	0.706	0.259
C1	-0.237	-0.284
C19	-0.212	-0.054
C20	0.454	-0.053
C21	0.235	-0.008
H2	0.433	0.398
H9	0.333	0.148
H3	0.534	—
H1	0.423	0.402
H10	0.351	-0.099
H11	0.322	0.173
H12	0.297	0.105
H8	0.372	0.072
H6	0.367	0.113
H4	0.364	0.178
H5	0.349	0.129
H7	-	-0.009

H15	-	0.248
H16	-	0.231
H13	-	0.044
H14	-	0.135

Tabela 1 - Cargas parciais para gentamicina deprotonada e protonada, respectivamente.

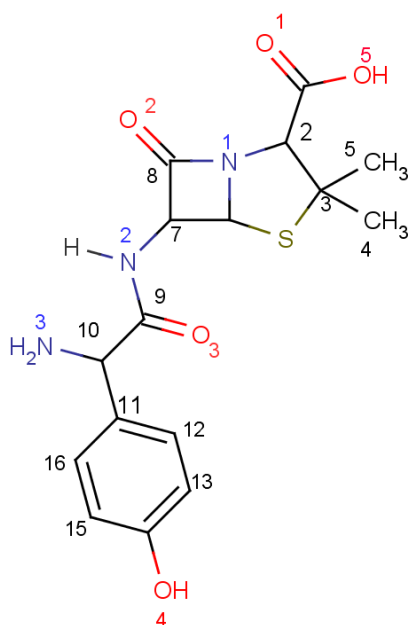


Figura 6 - Estrutura amoxicilina

ÁTOMOS	AMX	AMXACI	AMXBAS
O1	0.861	-0.749	-0.855
C1	0.813	0.838	0.977
C2	-0.024	0.109	-0.524
C3	0.653	0.493	0.816
C4	-0.258	-0.295	-0.310
C5	-0.261	-0.221	0.009
S	-0.536	-0.418	-0.434
C6	0.291	0.314	-1.322

N1	-0.175	-0.327	0.658
C7	0.406	0.451	0.226
O2	-0.560	-0.556	-0.569
C8	0.202	0.238	0.642
N2	-0.605	-0.601	-0.641
C9	0.574	0.549	0.606
O3	-0.586	-0.561	-0.659
C10	0.344	0.370	0.691
N3	-0.378	-0.383	-0.993
C11	-0.070	-0.073	-0.178
C12	-0.179	-0.206	-0.114
C13	-0.208	-0.198	-0.276
C14	0.472	0.511	0.463
O4	-0.608	-0.608	-0.636
C15	-0.222	-0.281	-0.376
C16	-0.250	-0.234	-0.062
O5	-0.708	-0.571	-0.834
H0	0.306	-	0.302
H6	0.416	0.318	-
H9	0.336	-	-
H5	-	0.282	-
H4	-	0.320	-
H3	0.273	-	0.318
H2	-	0.304	0.338
H11	-	0.505	-
H12	-	0.418	-

Tabela 2 - Cargas parciais para amoxicilina neutra, protonada e deprotonada, respectivamente.

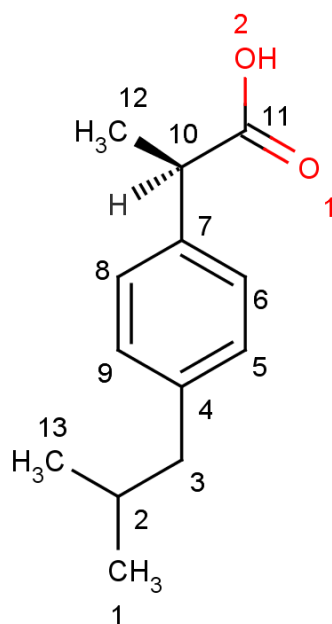


Figura 7 - Estrutura ibuprofeno

ÁTOMOS	IBPD	IBPP
O1	-0.871	-0.608
O2	-0.850	-0.636
C2	0.441	0.416
C3	-0.019	0.009
C4	0.002	0.015
C7	0.135	-0.005
C10	0.104	0.195
C1	-0.222	-0.228
C13	-0.099	-0.128
C5	-0.166	-0.169
C9	-0.117	-0.123
C6	-0.264	-0.200
C8	-0.232	-0.179
C12	-0.053	-0.086
C11	0.868	0.741

H1	0.435
H	

Tabela 3 - Cargas parciais para ibuprofeno deprotonado e protonado, respectivamente.

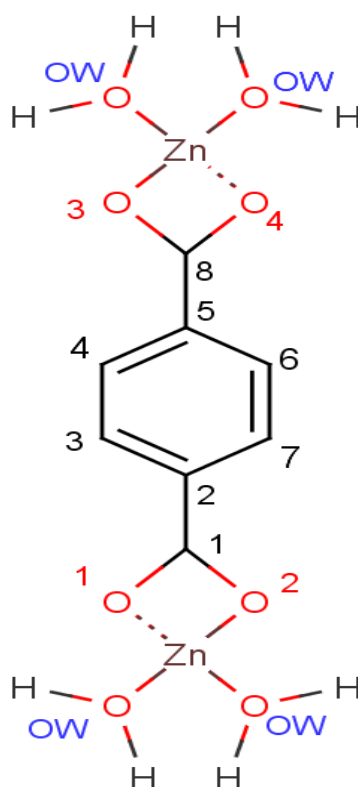


Figura 8 - Estrutura ZnBDC

ÁTOMOS	Gzannanew
Zn	2.000000
O1	-0.894492
O2	-0.894492
OW	-1.637192
HW2	0.777020
HW1	0.777020

C1	0.836469
C2	0.134393
C7	-0.222128
H	0.214342
C3	-0.222128
H	0.214342
O3	-0.894492
O4	-0.894492
C8	0.836469
C5	0.134393
C4	-0.222128
H	0.214342
C6	-0.222128
H	0.214342
OW	-1.637192
HW2	0.777020
HW1	0.777020
Zn	2.000000
HW1	0.777020
HW2	0.777020
OW	-1.637192
HW1	0.777020

HW2	0.777020
OW	-1.637192

Tabela 4 - Calculo das cargas parciais para estrutura da MOF