

DOI: <https://doi.org/10.58871/conimaps2025.c17>

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS ZIF-8 E ZIF-8@ZIF-67 COMO POTENCIAIS NANOCARREADORES PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS**

**DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF ZIF-8 AND ZIF-8@ZIF-67 MATERIALS AS POTENTIAL NANOCARRIERS FOR DRUG DELIVERY**

**KALLYNE LIMA DE CARVALHO**

Graduanda em Farmácia pela Universidade Federal de Alagoas

**JÚLIA FERNANDA DA COSTA ARAÚJO**

Doutoranda em Química pela Universidade Federal de Pernambuco

**RODRIGO DA SILVA VIANA**

Doutor em Ciências de Materiais pela Universidade Federal de Pernambuco

**SEVERINO ALVES JÚNIOR**

Doutor em Química pela Universidade Federal de Pernambuco

**CAMILA BRAGA DORNELAS**

Doutora em Ciências de Materiais pela Universidade Federal do Rio de Janeiro

**RESUMO**

Esse estudo visou desenvolver e caracterizar os MOFs, especificamente o ZIF-8 e o ZIF-8@ZIF-67, para aplicação como nanocarreadores na potencial liberação controlada do fármaco. A metodologia envolveu a síntese do ZIF-8 por rota solúvel alcoólica e do sistema *core-shell* ZIF-8@ZIF-67 via crescimento epitaxial. Além disso, a substância ativa farmacêutica foi incorporada ao ZIF-8 por dois métodos distintos: mistura física e aquecimento. As amostras foram analisadas por DRX, FTIR, MEV/EDS, EDX, TGA e HG-AFS. Os resultados demonstraram que ambos os materiais possuem estruturas cristalinas bem definidas, elevada uniformidade morfológica e estabilidade térmica. Além disso, nesse estudo foi estudado a capacidade do ZIF-8 como veículo para o carregamento do K<sub>2</sub>Sb(OH)<sub>6</sub>, observando a eficiência de carregamento de acordo com o método aplicado. Já a estrutura ZIF-8@ZIF-67 apresentou maior resistência à degradação em meios ácidos, indicando sua viabilidade como sistema responsivo ao pH, especialmente em ambientes intracelulares. Assim, os dados obtidos indicam que os nanomateriais sintetizados reúnem propriedades físico-químicas adequadas para aplicações biomédicas, destacando-se como plataformas promissoras para sistemas inteligentes de liberação controlada de fármacos.

**Palavras-chave:** MOFs; liberação controlada; nanocarreadores.



## ABSTRACT

This study aimed to develop and characterize MOFs, specifically ZIF-8 and ZIF-8@ZIF-67, for application as nanocarriers in the potential controlled release of drugs. The methodology involved the synthesis of ZIF-8 through an alcoholic solution route and the core-shell ZIF-8@ZIF-67 system via epitaxial growth. Furthermore, the active pharmaceutical ingredient was incorporated into ZIF-8 using two distinct methods: physical mixing and heating. The samples were analyzed using XRD, FTIR, SEM/EDS, EDX, TGA, and HG-AFS. The results demonstrated that both materials exhibit well-defined crystalline structures, high morphological uniformity, and thermal stability. Additionally, the study investigated the capability of ZIF-8 as a carrier for loading  $\text{KSb}(\text{OH})_6$ , assessing loading efficiency according to the applied method. The ZIF-8@ZIF-67 structure, in turn, showed greater resistance to degradation in acidic media, indicating its feasibility as a pH-responsive system, particularly in intracellular environments. Thus, the obtained data indicate that the synthesized nanomaterials combine physicochemical properties suitable for biomedical applications, standing out as promising platforms for smart controlled drug delivery systems.

**Keywords:** MOFs; controlled release; nanocarriers.

## 1 INTRODUÇÃO

As estruturas metal-orgânicas (MOFs) têm se destacado como plataformas altamente versáteis para aplicações em liberação controlada de fármacos, com o Zeolitic Imidazolate Framework-8 (ZIF-8) sendo um dos sistemas mais estudados dessa classe (Li *et al.*, 2023). O ZIF-8 é formado pela coordenação entre íons zinco ( $\text{Zn}^{2+}$ ) e o ligante orgânico 2-metilimidazol, originando uma rede tridimensional com elevada porosidade e resistência química. Essas propriedades conferem ao material elevada área superficial e boa biocompatibilidade, características desejáveis para uso biomédico (Ma e Zhang, 2020).

Devido a essas vantagens estruturais, o ZIF-8 tem sido amplamente utilizado como matriz para incorporação de diferentes tipos de fármacos (Li *et al.*, 2024). Neste trabalho, investigou-se a utilização do ZIF-8 como veículo para o carregamento do composto ativo  $\text{KSb}(\text{OH})_6$  (hexahidroxoantimoniato de potássio), uma substância com potencial terapêutico. Pesquisas anteriores demonstram que o ZIF-8 é capaz de encapsular eficientemente moléculas bioativas, apresentando liberação modulada por estímulos internos, como a acidez de microambientes patológicos (Wang *et al.*, 2025). Além disso, a estrutura do ZIF-8 possui topologia do tipo sodalita (SOD) e simetria espacial I-43m, o que o torna uma base promissora para sistemas terapêuticos inovadores (Yu *et al.*, 2022).

Outro MOF relevante é o ZIF-67, composto por íons  $\text{Co}^{2+}$  coordenados ao mesmo ligante (2-metilimidazol), apresentando características estruturais semelhantes ao ZIF-8, como alta área superficial e excelente organização cristalina, o que o torna igualmente atrativo para aplicações em sistemas de liberação controlada (Sun *et al.*, 2021).



A combinação de ZIF-8 com ZIF-67 na forma de uma arquitetura núcleo-casca (*core-shell*), denominada ZIF-8@ZIF-67, representa uma abordagem estratégica na engenharia de nanossistemas de liberação. Nessa configuração, o ZIF-8 constitui o núcleo interno e o ZIF-67 forma a camada externa, permitindo a integração sinérgica de propriedades estruturais e funcionais (Sadiq *et al.*, 2023). Essa sinergia é potencializada pelas interações cooperativas entre os íons metálicos  $Zn^{2+}$  e  $Co^{2+}$ , o que resulta em melhorias nas propriedades do nanocarreador, incluindo maior estabilidade e desempenho funcional (Yang *et al.*, 2024).

Entre as vantagens da formação da estrutura *core-shell*, destacam-se o aumento do volume de poros e da área superficial, fatores que favorecem maior capacidade de carregamento e melhor liberação dos fármacos encapsulados (Panchariya *et al.*, 2018). A manutenção das propriedades estruturais originais de ZIF-8 e ZIF-67 após a formação do compósito garante porosidade ajustável, morfologia regular e estabilidade em ambientes biológicos, fatores essenciais para que o sistema mantenha sua integridade até o local de ação (Yang *et al.*, 2022).

O ZIF-8@ZIF-67 também apresenta responsividade ao pH, liberando preferencialmente seu conteúdo em ambientes ácidos (Rananaware *et al.*, 2024). Essa característica é especialmente relevante para contextos como infecções parasitárias, nas quais células fagocíticas infectadas por protozoários apresentam pH intracelular reduzido, favorecendo a liberação seletiva do fármaco no interior da célula-alvo (Antoine *et al.*, 1990).

Apesar das propriedades atrativas do ZIF-8, sua estabilidade em meios fisiológicos pode ser limitada, uma vez que ele tende a se degradar em soluções levemente ácidas ou com alta força iônica, como o plasma sanguíneo (Van Houten *et al.*, 2024). Isso pode comprometer a entrega eficaz do fármaco. Nesse sentido, a adição de uma casca de ZIF-67 fornece uma barreira protetora extra, mais resistente à degradação inicial, permitindo que o núcleo de ZIF-8 atue em uma segunda etapa da liberação, aumentando o controle sobre o processo (Sadiq *et al.*, 2023).

Portanto, mesmo que a substância  $KSb(OH)_6$  não tenha sido incorporado diretamente no sistema ZIF-8@ZIF-67 neste trabalho, o desenvolvimento desse compósito representa um passo significativo na construção de sistemas de liberação responsivos e inteligentes. A combinação entre estabilidade, porosidade, sensibilidade ao pH e sinergia metálica confere ao material grande potencial para futuras aplicações terapêuticas em ambientes intracelulares.

O composto  $KSb(OH)_6$ , por sua vez, é um sal de antimônio pentavalente que se destaca por apresentar alta pureza, o que se torna eficaz no desenvolvimento de formulações com um perfil farmacológico mais seguro (Frézard *et al.*, 2009). O  $Sb^{5+}$  originado do  $KSb(OH)_6$  torna essa substância uma opção viável para uso em sistemas de liberação controlada, como aqueles baseados em ZIF-8, que podem melhorar a estabilidade e direcionamento terapêutico da



formulação. A veiculação controlada do antimoniato através de nanocarreadores pode reduzir os efeitos sistêmicos adversos, otimizar a biodisponibilidade e aumentar a eficácia clínica do tratamento (Da Silva Nascimento *et al.*, 2020).

Diante desses aspectos, o uso de nanomateriais como o ZIF-8 e o ZIF-8@ZIF-67 configura-se como uma abordagem promissora para o desenvolvimento de sistemas terapêuticos mais eficientes, seletivos e seguros, principalmente para aplicação em doenças que envolvem ambientes intracelulares.

## 2 METODOLOGIA

Todos os reagentes utilizados apresentavam grau de pureza  $\geq 98\%$  e foram empregados sem etapas adicionais de purificação. Para a síntese do ZIF-8, foram utilizados 2-metilimidazol (Sigma-Aldrich), nitrato de zinco hexahidratado (Êxodo Científica) e álcool metílico (NEON). Na preparação do ZIF-67, utilizaram-se nitrato de cobalto(II) hexahidratado (Êxodo Científica) e álcool etílico absoluto (Dinâmica). O  $\text{KSb(OH)}_6$  foi adquirido da Aldrich Chemistry. Água deionizada foi utilizada em todas as etapas. Reagentes adicionais como HCl,  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{NaBH}_4$ , NaOH,  $\text{SnCl}_2$ , KI e ácido ascórbico foram empregados na quantificação de Sb por HG-AFS. As soluções foram preparadas com água ultrapura (Gehaka, 18,2 M $\Omega$  cm), e todo o material foi previamente descontaminado com  $\text{HNO}_3$  10% e enxaguado com água ultrapura.

Baseando-se no método de Cravillon *et al.* (2011), o ZIF-8 foi obtido pela reação entre solução de 2-metilimidazol em metanol e solução de  $\text{Zn(NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  em mesma proporção, sob agitação. Após repouso por 24h à temperatura ambiente, o material precipitado foi centrifugado, lavado e seco. A estrutura *core-shell* foi sintetizada conforme Xu *et al.* (2023). Inicialmente, ZIF-8 foi disperso em etanol e combinado com solução de  $\text{Co(NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  em etanol, sendo submetido a ultrassonicação por 50 minutos. Após centrifugação e lavagens, o produto foi seco e armazenado.

Para a obtenção do ZIF-8/ $\text{KSb(OH)}_6$  por mistura física, foram misturados 0,1 g de ZIF-8 e 0,15 g de  $\text{KSb(OH)}_6$  em almofariz, com homogeneização manual, sendo o produto final acondicionado em recipiente apropriado. No método por aquecimento, as mesmas proporções dos reagentes foram adicionadas a 25 mL de água deionizada aquecida a 80°C, sob agitação constante até evaporação total da água, promovendo o carregamento da substância antimonial.

As amostras foram caracterizadas por diferentes técnicas analíticas, incluindo difração de raios X (DRX), utilizando o equipamento Shimadzu XRD-6000, para a avaliação da estrutura cristalina e determinação do tamanho de cristalito; espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), realizada no espectrômetro Shimadzu IR Prestige-21,



empregada na identificação das ligações químicas presentes; análise termogravimétrica (TGA), conduzida no equipamento Shimadzu TGA 60/60H, utilizada para investigar a estabilidade térmica dos materiais; microscopia eletrônica de varredura acoplada à espectroscopia de energia dispersiva (MEV/EDS), realizada com o Tescan Mira 3, para observação da morfologia e análise elementar superficial; espectrometria de fluorescência de raios X por energia dispersiva (EDX), com o espectrômetro Shimadzu EDX-7000, aplicada na quantificação de elementos na superfície; e espectrometria de fluorescência atômica com geração de hidretos (HG-AFS), empregando o equipamento PS Analytical, utilizada para quantificação do antimônio total (Sb), sendo as amostras previamente submetidas a digestão ácida assistida por micro-ondas.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A análise estrutural dos materiais ZIF-8 e ZIF-8@ZIF-67 foi realizada por difração de raios X (DRX), como apresentado na Figura 1 letra A. O perfil difratométrico obtido para o ZIF-8 mostrou concordância com os padrões de difração teóricos descritos na literatura, confirmando a obtenção bem-sucedida da fase cristalina característica desse material (Yin *et al.*, 2021).

O ZIF-8 possui uma estrutura cúbica, com grupo espacial I43m e topologia do tipo sodalita (SOD) (HU *et al.*, 2013). Foram identificados picos de difração nas posições  $2\theta$  de  $7,3^\circ$ ,  $10,4^\circ$ ,  $12,71^\circ$ ,  $14,67^\circ$ ,  $16,42^\circ$ ,  $18,03^\circ$ ,  $22,68^\circ$  e  $29,67^\circ$ , associados aos planos cristalográficos (110), (200), (211), (220), (311), (222), (411), (332), (510) e (440), respectivamente. A presença desses sinais confirma a formação adequada da estrutura e a preservação da sua fase cristalina após a síntese (Tang *et al.*, 2020).

Com relação ao ZIF-67, ver Figura 1 letra A, observou-se que seus picos de difração coincidem com os do ZIF-8, evidenciando que ambas as estruturas são isoestruturais (Varangane *et al.*, 2023). Portanto, o material ZIF-8@ZIF-67 pode ser descrito como um sistema formado pela combinação dos dois MOFs ou como uma estrutura núcleo-casca, onde o ZIF-8 atua como núcleo envolto por uma camada externa de ZIF-67, configuração amplamente explorada em sistemas nanoestruturados para liberação controlada de fármacos (Huang *et al.*, 2021).

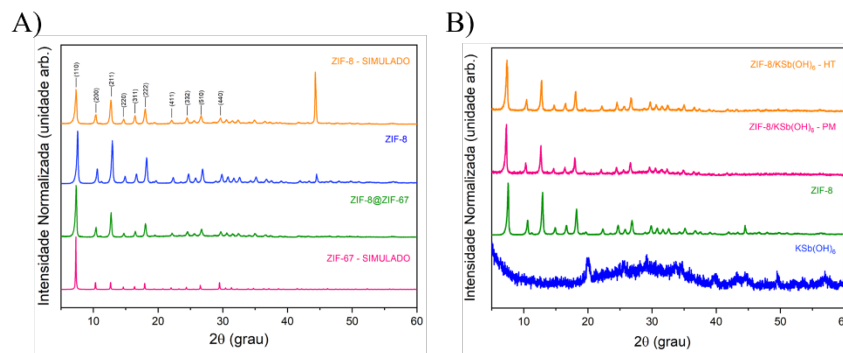
Contudo, é importante destacar que, por si só, a DRX não é suficiente para confirmar a presença do ZIF-67 na estrutura, uma vez que os padrões de difração dos dois MOFs são muito semelhantes. Trabalhos anteriores (Varangane *et al.*, 2023) reforçam essa limitação, mostrando a necessidade de técnicas complementares para verificar a formação do revestimento de ZIF-67.

No presente estudo, análises adicionais permitiram confirmar a presença da camada externa, validando a formação do compósito do tipo *core-shell*.

A principal diferença entre os dois materiais está no cátion metálico coordenado ao ligante orgânico: o ZIF-8 é formado por íons  $Zn^{2+}$  com raio iônico de 0,74 Å, enquanto o ZIF-67 contém íons  $Co^{2+}$  com raio de 0,72 Å (Panchariya *et al.*, 2018). Devido à semelhança entre esses íons e à ocupação de sítios equivalentes na rede cristalina, os picos de difração surgem nas mesmas posições, sem deslocamentos significativos. Os dados de DRX confirmaram que o ZIF-67 também apresentou um perfil compatível com sua estrutura esperada.

A análise por DRX, ver Figura 1 letra B, também foi aplicada nas amostras contendo o antimoniato de potássio  $KSb(OH)_6$  adsorvido no ZIF-8 por duas rotas distintas: mistura física (PM) e aquecimento (HT), gerando os sistemas ZIF-8/ $KSb(OH)_6$ -PM e ZIF-8/ $KSb(OH)_6$ -HT, conforme mostrado na Figura 1 letra B (linha rosa e laranja, respectivamente). Os difratogramas revelaram que a estrutura do ZIF-8 permaneceu inalterada após o carregamento com o composto antimonial, indicando que o processo de adsorção não afetou significativamente a organização cristalina. Já o composto  $KSb(OH)_6$  isolado (Figura 1 letra B, linha azul) não apresentou picos definidos, o que corrobora seu caráter amorfo e a ausência de organização tridimensional (Varangane *et al.*, 2023).

**Figura 1:** Difratoograma de raios-X: A) ZIF-8 simulado (linha laranja), ZIF-8 obtido (linha azul), ZIF-67 simulado (linha rosa) e ZIF-8@ZIF-67 (linha verde); B)  $KSb(OH)_6$  (linha azul), ZIF-8 obtido (linha verde), ZIF-8/ $KSb(OH)_6$ -PM (linha rosa) e ZIF-8/ $KSb(OH)_6$ -HT (linha laranja).



Fonte: A autora (2025).

A Tabela 1 apresenta os parâmetros cristalográficos obtidos para as diferentes amostras analisadas. O compósito ZIF-8@ZIF-67 apresentou o maior espaçamento interplanar (12,04 nm) e o maior tamanho médio de cristalito (331,12 nm), além de elevada cristalinidade (80%). Esses dados indicam uma estrutura mais organizada e robusta, coerente com a arquitetura núcleo-casca, onde a presença da casca de ZIF-67 colabora para a maior estabilidade estrutural do sistema. O ZIF-8 puro também mostrou alta cristalinidade (81%), com um tamanho de cristalito de 315,41 nm e espaçamento interplanar de 11,6781 nm.

O antimoniato de potássio foi incorporado ao ZIF-8 por duas rotas distintas: mistura física (PM) e aquecimento (HT). Ambas as estratégias conservaram a estrutura cristalina do material de base, mantendo altos índices de cristalinidade. No entanto, o método de aquecimento (ZIF-8–HT) promoveu mudanças estruturais mais significativas, refletidas no maior valor de FWHM (0,30) e na redução do tamanho médio do cristalito para 296,74 nm. Isso sugere que o calor induziu rearranjos internos na rede, o que pode facilitar a interação do fármaco com a matriz porosa.

Por outro lado, a técnica de mistura física (ZIF-8–PM), que não envolve aquecimento, resultou em alterações estruturais menos acentuadas. Nessa abordagem, o material preservou o maior tamanho de cristalito (339,40 nm) e o maior espaçamento interplanar (12,10 nm), indicando que o fármaco foi adsorvido de forma mais superficial, com menor interferência na organização interna do ZIF-8.

**Tabela 1:** Parâmetros cristalográficos obtidos por DRX das amostras ZIF-8, ZIF-8-PM, ZIF-8-HT e ZIF-8@ZIF-67.

AMOSTRA	$2\theta$	FWHM ( $^{\circ}2\theta$ )	$d_{(110)}$ (nm)	X (%)	Tamanho médio Cristalito (nm)
ZIF-8	7,57	0,22	11,67	81	315,41
ZIF-8-PM	7,3	0,21	12,10	80	339,40
ZIF-8-HT	7,4	0,30	11,94	77	296,74
ZIF-8@ ZIF-67	7,34	0,23	12,04	80	331,12

**Fonte:** A autora (2025).

A espectroscopia de energia dispersiva de raios X (EDX), ver Tabela 2, foi empregada para a identificação qualitativa e semi-quantitativa dos elementos presentes nos materiais obtidos. A técnica permitiu detectar e estimar a proporção dos elementos Zn, Co, Sb e K nas amostras ZIF-8, ZIF-8@ZIF-67, ZIF-8–PM e ZIF-8–HT.

No ZIF-8, foi identificado apenas o elemento zinco (Zn), confirmando a pureza da estrutura e a ausência de metais estranhos dentro dos limites de detecção. Já no sistema ZIF-8@ZIF-67, a análise revelou uma substituição parcial de Zn por Co, com proporções de 54% e 46%, respectivamente. Tal substituição reflete a formação do material bimetalico esperado e evidencia a modificação na rede cristalina pela introdução do cobalto, o que pode afetar características como estabilidade térmica e seletividade química.

Para as amostras contendo o composto  $\text{KSb}(\text{OH})_6$ , observou-se a presença adicional de Sb e K, indicando a incorporação do composto antimônio. A formulação obtida por mistura física apresentou teores de 42,89% de Zn, 37,42% de Sb e 19,70% de K, enquanto a amostra aquecida mostrou 43,61% de Zn, 37,47% de Sb e 18,92% de K. A pequena variação nos teores sugere que o aquecimento pode induzir uma redistribuição dos elementos na matriz, influenciando a forma como o fármaco interage com o material (Wang *et al.*, 2020).

Os resultados de EDX ainda indicam que a distribuição dos elementos não segue uma tendência linear entre as formulações, o que pode estar relacionado a estabilidade da rede durante o processo de incorporação (Hao *et al.*, 2021). A leve redução no teor de potássio após o aquecimento pode sinalizar perdas por volatilização ou redistribuição superficial, enquanto o aumento relativo de Zn e Sb sugere maior retenção desses elementos durante o processo térmico.

Essas observações confirmam que o método de preparo impacta diretamente a composição e a organização interna dos sistemas, revelando a importância de associar a técnica EDX ao processo de otimização de formulações com MOFs (Panchariya *et al.*, 2018).

**Tabela 2:** Composição elementar (% em massa) das amostras obtidas por espectroscopia de EDX.

Amostra	Zn (%)	Co (%)	K (%)	Sb (%)
ZIF-8	100	-	-	-
ZIF-8@ZIF-67	54,0	46,0	-	-
ZIF-8/ $\text{KSb}(\text{OH})_6$ - PM	42,88	-	19,70	37,41
ZIF-8/ $\text{KSb}(\text{OH})_6$ - HT	43,61	-	18,92	37,47

**Fonte:** A autora (2025).

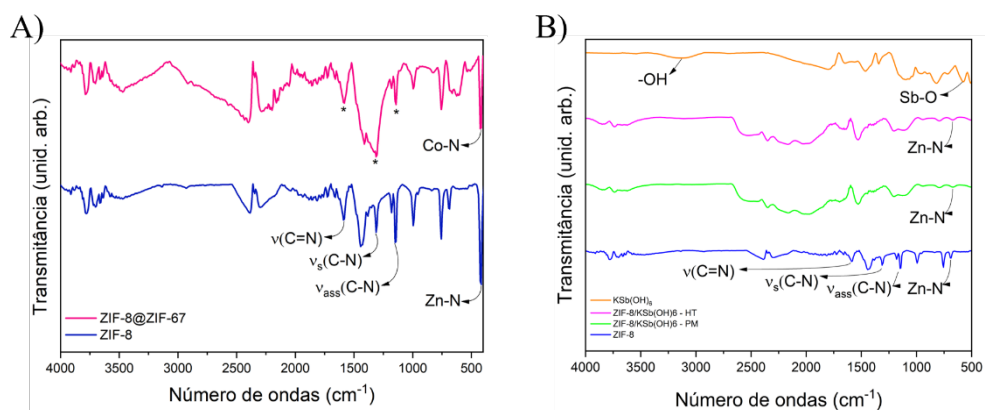
A composição química das amostras também foi avaliada por espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), ver Figura 2. O espectro do ZIF-8, Figura 2 letra A, mostrou uma banda em  $1146\text{ cm}^{-1}$ , associada à vibração de estiramento assimétrico C–N do anel imidazol, e outra em  $995\text{ cm}^{-1}$ , referente à flexão simétrica da mesma ligação. Um

sinal adicional em  $423\text{ cm}^{-1}$  foi atribuído à vibração Zn–N, evidenciando a formação do complexo imidazolato a partir da coordenação do zinco com o ligante orgânico.

Outra banda, situada em  $1585\text{ cm}^{-1}$ , foi atribuída à vibração de estiramento C=N, confirmando a presença das ligações características do framework (Zhang *et al.*, 2018). O espectro do ZIF-8@ZIF-67, ver Figura 2 letra A, apresentou perfil semelhante, com exceção da banda deslocada para  $431\text{ cm}^{-1}$ , referente à ligação Co–N, o que confirma a substituição do metal central (Erfani e Aschari, 2021). Essa substituição é compatível com a isoestrutura dos MOFs e reforça a formação da arquitetura núcleo-casca.

As amostras carregadas com  $\text{KSb}(\text{OH})_6$ , ver Figura 2 letra B, — tanto por mistura física quanto por aquecimento — mantiveram as bandas principais do ZIF-8, indicando que a estrutura original não foi alterada. No entanto, surgiram bandas adicionais características do fármaco: uma em  $3169\text{ cm}^{-1}$ , associada ao grupo hidroxila (OH), e outra em  $594\text{ cm}^{-1}$ , referente à ligação Sb–O validando a incorporação do antimoniato (Sanchez *et al.*, 2019).

**Figura 2:** Espectros FT-IR: A) ZIF-8 (azul) e ZIF-8@ZIF-67 (rosa); B) ZIF-8 (azul), ZIF-8/KSb(OH)6-PM (verde), ZIF-8/KSb(OH)6-HT (rosa) e KSb(OH)6 (laranja).



Fonte: A autora (2025).

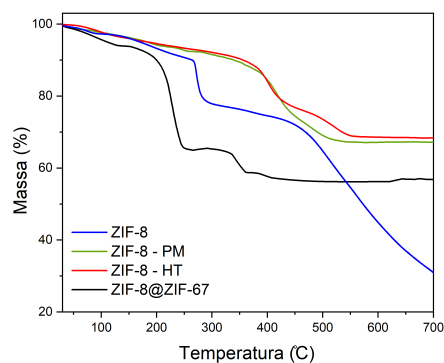
A análise térmica por TGA, ver Figura 3, reforçou o perfil do ZIF-8 (linha azul) mostrou alta estabilidade térmica, com perda inicial de 2% até  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  atribuída à evaporação de solventes residuais como metanol (Alowasheir *et al.*, 2024). Entre  $100$  e  $300\text{ }^{\circ}\text{C}$ , houve nova perda ( $\sim 20\%$ ), associada à liberação de espécies adsorvidas ou ligantes superficiais. Após  $350\text{ }^{\circ}\text{C}$ , iniciou-se a decomposição dos ligantes orgânicos, com perda acentuada ( $\sim 45\%$ ) até  $700\text{ }^{\circ}\text{C}$ , levando à formação de ZnO como resíduo final (Misran *et al.*, 2018).

As amostras ZIF-8–PM e ZIF-8–HT apresentaram perfis semelhantes, mas a formulação HT (Figura 3 linha vermelha) exibiu maior resíduo final, indicando maior retenção térmica do fármaco. Esse resultado sugere que o método por aquecimento favorece a incorporação mais profunda do  $\text{KSb}(\text{OH})_6$ , o que aumenta a estabilidade do sistema. Por outro lado, a amostra PM

(Figura 3 linha verde), devido à sua incorporação superficial, mostrou maior perda de massa ao longo do aquecimento, refletindo maior degradação térmica.

A amostra *core-shell* ZIF-8@ZIF-67 (linha preta) apresentou comportamento térmico intermediário entre os MOFs puros, com múltiplas etapas de degradação compatíveis com as fases de solvente, ligantes orgânicos e formação de óxidos metálicos  $\text{Co}_3\text{O}_4$  e  $\text{ZnO}$  (Nguyen *et al.*, 2023). O perfil em múltiplas etapas confirma a presença das duas fases distintas, reforçando a construção da estrutura núcleo-casca.

**Figura 3:** Análise termogravimétrica (TGA) realizada sob uma atmosfera de nitrogênio para as amostras sintetizadas: ZIF-8 (azul), ZIF-8-PM (verde), ZIF-8-HT (vermelho) e ZIF-8@ZIF-67 (preto).



**Fonte:** A autora (2025).

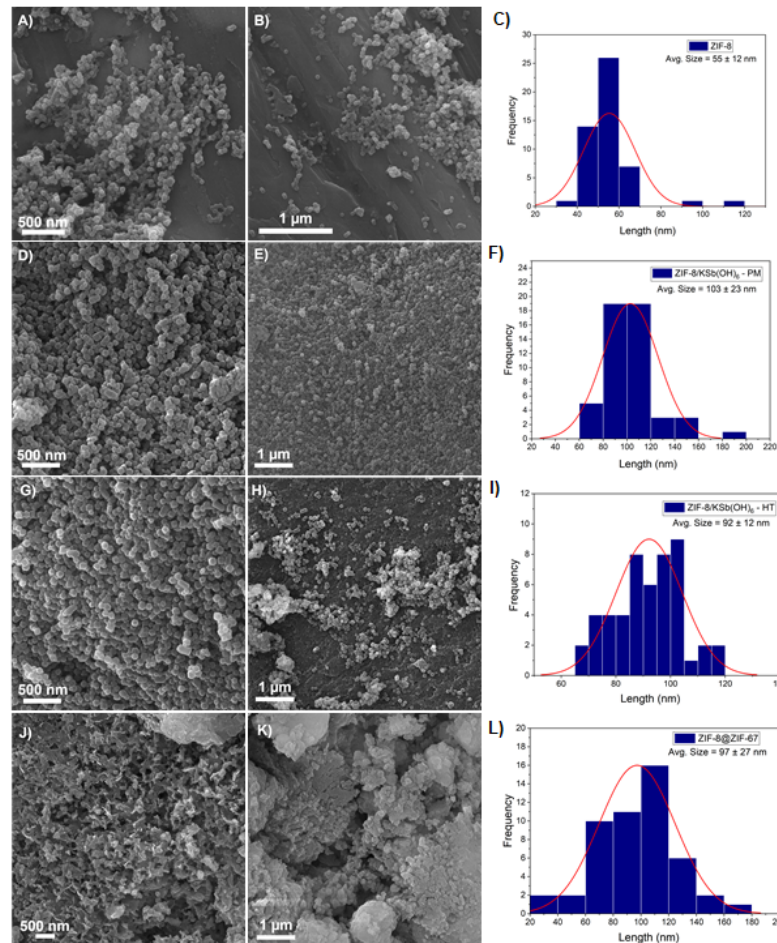
A quantificação do Sb em 20mg das amostras foi realizada nas formulações ZIF-8/ $\text{KSb}(\text{OH})_6$ -PM e ZIF-8/ $\text{KSb}(\text{OH})_6$ -HT. A amostra PM apresentou maior quantidade incorporada (3,30 mg) em comparação com a HT (2,89 mg). No entanto, o desvio padrão foi maior para a PM ( $\pm 1,11$ ), sugerindo uma menor homogeneidade. A HT, com menor variação ( $\pm 0,43$ ), indicou maior uniformidade entre as repetições (Klein *et al.*, 2009).

A eficiência de carregamento (%DLC) que foi calculado como descrito por Li *et al* (2015), foi de 16,5% para a PM e 14,45% para a HT. O maior valor na PM é atribuído à adsorção superficial, sem etapas agressivas como o aquecimento. Já o processo térmico da HT pode ter promovido perda parcial do fármaco, embora tenha favorecido uma incorporação mais profunda e controlada (Feng *et al.*, 2021).

As imagens de MEV, ver Figura 3, revelaram cristais bem formados de ZIF-8, com superfície lisa e tamanho médio de 55 nm, confirmando a eficiência sintética (Chen e Tang, 2019). A formulação ZIF-8-PM apresentou cristais com recobrimento amorfo e aumento do tamanho para 103 nm, sugerindo adsorção superficial (He *et al.*, 2024). Já o ZIF-8-HT mostrou contornos suavizados e possível reorganização estrutural, evidenciando interação térmica entre o MOF e o fármaco (Li *et al.*, 2017).

O sistema ZIF-8@ZIF-67 exibiu heterogeneidade superficial e aglomeração, atribuídas ao revestimento de cobalto e ao possível amadurecimento de Ostwald, resultando em partículas de diferentes tamanhos (Kolmykov *et al.*, 2017). Em termos biomédicos, os tamanhos observados (entre 50 e 150 nm) são ideais para a aplicação como nanocarreadores, considerando o efeito EPR (Enhanced Permeability and Retention), importante para acúmulo passivo em tecidos tumorais (Hong *et al.*, 2023).

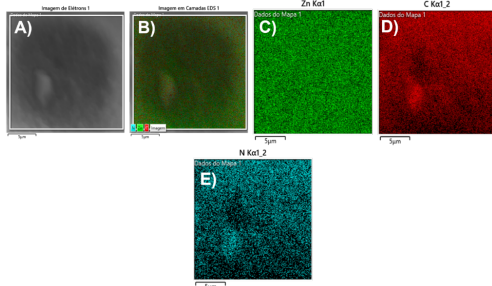
**Figura 3:** Micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) e respectivos histogramas de distribuição de tamanho de partículas: A-B) ZIF-8; C) Histograma do ZIF-8 com tamanho médio de partícula de  $55 \pm 12$  nm; D-E) ZIF-8/KSb(OH)<sub>6</sub> sintetizado pelo método de mistura física (PM); F) Histograma do ZIF-8/KSb(OH)<sub>6</sub> - PM com tamanho médio de  $103 \pm 23$  nm; G-H) ZIF-8/KSb(OH)<sub>6</sub> sintetizado pelo método hidrotérmico (HT); I) Histograma do ZIF-8/KSb(OH)<sub>6</sub> - HT com tamanho médio de  $92 \pm 12$  nm; J-K) ZIF-8@ZIF-67; L) Histograma do ZIF-8@ZIF-67 com tamanho médio de  $97 \pm 27$  nm.



Fonte: A autora (2025).

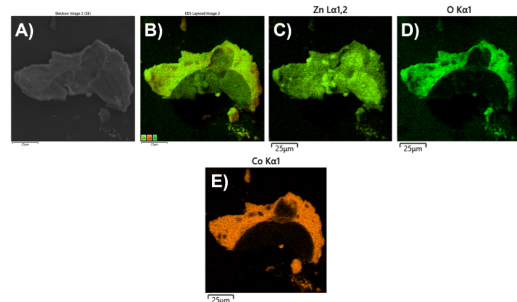
Por fim, as análises de mapeamento EDS confirmaram a distribuição homogênea de Zn, C e N no ZIF-8, Figura 4 (Zhang *et al.*, 2020), bem como a arquitetura *core-shell* do ZIF-8@ZIF-67, ver Figura 5, com Zn no núcleo e Co na casca (Xu *et al.*, 2016). A detecção de Sb nas amostras PM, Figura 6, e HT, Figura 7, reforça a incorporação do fármaco, similar ao observado em outros estudos com ZIFs carregados com arsênio (Chen *et al.*, 2022).

**Figura 4:** Imagens obtidas por espectroscopia de dispersão de energia (EDS) para o material ZIF-8: A) Imagem de elétrons; B) Imagem sobreposta com os elementos mapeados (N, Zn e C); C) Mapeamento do elemento Zinco (Zn); D) Mapeamento do elemento Carbono (C); E) 2 elemento Nitrogênio (N).



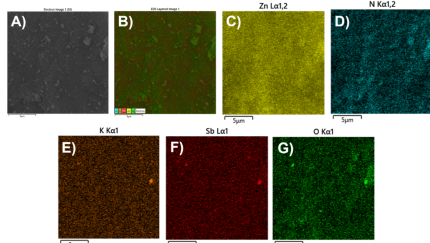
Fonte: A autora (2025).

**Figura 5:** Imagens obtidas por espectroscopia de dispersão de energia (EDS) para o material ZIF-8@ZIF-67: A) Imagem de elétrons; B) Imagem sobreposta com os elementos mapeados (Zn, O, Co); C) Mapeamento do elemento Zinco (Zn); D) Mapeamento do elemento Oxigênio (O); E) Mapeamento do elemento Cobalto (Co).



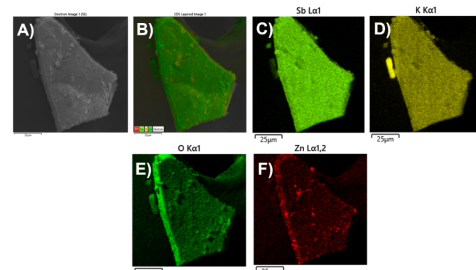
Fonte: A autora (2025).

**Figura 6:** Imagens obtidas por espectroscopia de dispersão de energia (EDS) para o material ZIF-8/KSb(OH)<sub>6</sub> - PM: A) Imagem de elétrons; B) Imagem sobreposta com os elementos mapeados 24(Zn, N, K, Sb, O); C) Mapeamento do elemento Zinco (Zn); D) Mapeamento do elemento Nitrogênio (N); E) Mapeamento do elemento Potássio (K); F) Mapeamento do elemento Antimônio (Sb); G) Mapeamento do elemento Oxigênio (O).



Fonte: A autora (2025).

**Figura 7:** Imagens obtidas por espectroscopia de dispersão de energia (EDS) para o material ZIF-8/KSb(OH)<sub>6</sub> - HT: A) Imagem de elétrons; B) Imagem sobreposta com os elementos mapeados (Sb, K, O, Zn); C) Mapeamento do elemento Antimônio (Sb); D) Mapeamento do elemento Potássio (K); E) Mapeamento do elemento Oxigênio (O); F) Mapeamento do elemento Zinco (Zn).



Fonte: A autora (2025).

## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, foram desenvolvidos e caracterizados dois materiais, o ZIF-8 e o sistema núcleo-casca ZIF-8@ZIF-67. A proposta foi avaliar essas estruturas como potenciais plataformas para liberação controlada de fármacos, com foco na incorporação do KSb(OH)<sub>6</sub> no ZIF-8. As análises estruturais indicaram que a integridade cristalina do ZIF-8 foi preservada após o carregamento, sugerindo que o processo de adsorção não compromete a estabilidade da matriz. Além disso, os dados morfológicos e espectroscópicos confirmaram a formação das estruturas propostas e a presença do Sb, evidenciando a eficácia do carregamento. Ademais, o desenvolvimento do material ZIF-8@ZIF-67 apresenta grande potencial como sistema

avançado de liberação, especialmente por sua arquitetura protetora e responsiva ao pH. Assim, os resultados mostram essas estruturas como alternativas para terapias controladas.

## REFERÊNCIAS

ALOWASHEER, Azhar et al. Synthesis of millimeter-scale ZIF-8 single crystals and their reversible crystal structure changes. *Science and Technology of Advanced Materials*, v. 25, n. 1, p. 2292485, 2024.

ANTOINE, Jean-Claude et al. Parasitophorous vacuoles of *Leishmania amazonensis*-infected macrophages maintain an acidic pH. *Infection and Immunity*, v. 58, n. 3, p. 779-787, 1990.

CHEN, Xuehua et al. Augmented EPR effect post IRFA to enhance the therapeutic efficacy of arsenic loaded ZIF-8 nanoparticles on residual HCC progression. *Journal of Nanobiotechnology*, v. 20, n. 1, p. 34, 2022.

CHEN, Yueting; TANG, Shaokun. Solvothermal synthesis of porous hydrangea-like zeolitic imidazole framework-8 (ZIF-8) crystals. *Journal of Solid State Chemistry*, v. 276, p. 68-74, 2019.

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

DA SILVA NASCIMENTO, D. D. S. et al. ZIF-8 as a Promising Drug Delivery System for Benzimidazole: Development, Characterization. *Vitro Dialysis Release and Cytotoxicity*. *Scientific Reports*, v. 10, n. 1, p. 16815, 2020.

ERFANI, Amir; ASGHARI, Morteza. Comparison of different MOF fillers on CO<sub>2</sub> removal performance of supported PEBA mixed matrix membranes. *Greenhouse Gases: Science and Technology*, v. 11, n. 1, p. 128-143, 2021.

FENG, Simin et al. Zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8) for drug delivery: A critical review. *Frontiers of Chemical Science and Engineering*, v. 15, p. 221-237, 2021.

FRÉZARD, Frédéric; DEMICHELI, Cynthia; RIBEIRO, Raul R. Pentavalent antimonials: new perspectives for old drugs. *Molecules*, v. 14, n. 7, p. 2317-2336, 2009.

HAO, Jian et al. Mechanistic study on thermally induced lattice stiffening of ZIF-8. *Chemistry of Materials*, v. 33, n. 11, p. 4035-4044, 2021.

HONG, Liquan et al. Nanoparticle-based drug delivery systems targeting cancer cell surfaces. *RSC Advances*, v. 13, n. 31, p. 21365-21382, 2023.

HU, Yue et al. Evidence of pressure enhanced CO<sub>2</sub> storage in ZIF-8 probed by FTIR spectroscopy. *Journal of the American Chemical Society*, v. 135, n. 25, p. 9287-9290, 2013.

HUANG, Zheao et al. Stable core–shell ZIF-8@ZIF-67 MOFs photocatalyst for highly efficient degradation of organic pollutant and hydrogen evolution. *Journal of Materials Research*, v. 36, p. 602-614, 2021.

KLEIN, J. et al. Behaviour of antimony during thermal treatment of Sb-rich halogenated waste. *Journal of Hazardous Materials*, v. 166, n. 2-3, p. 585-593, 2009.

KOLMYKOV, Oleksii et al. Microfluidic reactors for the size-controlled synthesis of ZIF-8 crystals in aqueous phase. *Materials & Design*, v. 122, p. 31-41, 2017.

LI, Jie et al. Screening of zirconium-based metal–organic frameworks for efficient simultaneous removal of antimonite (Sb (III)) and antimonate (Sb (V)) from aqueous solution. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, v. 5, n. 12, p. 11496-11503, 2017.

LI, Jingguo et al. Positively charged micelles based on a triblock copolymer demonstrate enhanced corneal penetration. *International Journal of Nanomedicine*, p. 6027-6037, 2015.

LI, Yahong et al. Drug-delivery nanoplatform with synergistic regulation of angiogenesis–osteogenesis coupling for promoting vascularized bone regeneration. *ACS Applied Materials & Interfaces*, v. 15, n. 14, p. 17543-17561, 2023.

LI, Zhixin et al. Zeolitic imidazolate framework-8: a versatile nanoplatform for tissue regeneration. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 12, p. 1386534, 2024.

MA, Aiqing; ZHANG, Rui. Facile synthesis of redox-responsive paclitaxel drug release platform using metal-organic frameworks (ZIF-8) for gastric cancer treatment. *Materials Research Express*, v. 7, n. 9, p. 095402, 2020.

MISRAN, Halina et al. Room temperature synthesis and characterizations of ZIF-8 formation at water-fatty alcohols interface. In: *Journal of Physics: Conference Series*. IOP Publishing, 2018. p. 012046.

NGUYEN, Que Thi et al. Structural design of core-shell zeolitic imidazolate frameworks as an efficient catalyst for CO<sub>2</sub> cycloaddition to epoxides. *Journal of CO<sub>2</sub> Utilization*, v. 70, p. 102451, 2023.

PANCHARIYA, Dharmendra K. et al. Core–shell zeolitic imidazolate frameworks for enhanced hydrogen storage. *ACS Omega*, v. 3, n. 1, p. 167-175, 2018.

RANANAWARE, Pranita; PANDIT, Parimal; BRAHMKHATRI, Varsha. Gold nanoparticle encapsulated hybrid MOF: synthesis, characterization, and co-drug delivery of 5-fluorouracil and curcumin. *Discover Nano*, v. 19, n. 1, p. 1-18, 2024.

SADIQ, Samreen et al. Synthesis of metal–organic framework-based ZIF-8@ZIF-67 nanocomposites for antibiotic decomposition and antibacterial activities. *ACS Omega*, v. 8, n. 51, p. 49244-49258, 2023.

SANCHEZ, Yuliana; MORA, Mayra; PALENCIA, Manuel. A first approach to the development of new drugs with leishmanicidal activity via control of surface properties of silver nanoparticle. *J Sci Technol Appl*, v. 6, p. 118-133, 2019.

SUN, Xiaodong; KEYWANLU, Maryam; TAYEBEE, Reza. Experimental and molecular dynamics simulation study on the delivery of some common drugs by ZIF-67, ZIF-90, and ZIF-8 zeolitic imidazolate frameworks. *Applied Organometallic Chemistry*, v. 35, n. 11, p. e6377, 2021.

TANG, Jing et al. Co-based metal-organic framework nanopinnas composite doped with Ag nanoparticles: A sensitive electrochemical sensing platform for simultaneous determination of dopamine and acetaminophen. *Microchemical Journal*, v. 155, p. 104759, 2020.

VAN HOUTEN, Justin et al. Improving the colloidal stability of protein@ZIF-8 nanoparticles in biologically relevant buffers. *Materials Advances*, v. 5, n. 14, p. 5945-5957, 2024.

VARANGANE, Sagar et al. Pd encapsulated core-shell ZIF-8/ZIF-67 for eficiente oxygen evolution reaction. *Electrochimica Acta*, v. 447, p. 142100, 2023.

WANG, Sheng et al. Enhancement thermal stability and CO<sub>2</sub> adsorption property of ZIF-8 by pre-modification with polyaniline. *Materials Research Express*, v. 7, n. 2, p. 025304, 2020.

WANG, Yuhan et al. Recent advances in zeolitic imidazolate frameworks as drug delivery systems for cancer therapy. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, p. 101017, 2025.

XU, Jiao; LIU, Shucheng; LIU, Yi. Co<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/ZnO nanoheterostructure derived from core-shell ZIF-8@ZIF-67 for supercapacitors. *RSC Advances*, v. 6, n. 57, p. 52137-52142, 2016.

XU, Mingjie et al. Nonlinear optical features in core-shell ZIF-8@ZIF-67 for ultrashort pulse generation in Yb- and Er-doped fiber lasers. *Optics & Laser Technology*, v. 164, p. 109531, 2023.

YANG, Beibei et al. Core-Shell ZIF-8@ZIF-67-Derived Cobalt Nanoparticles In Situ Grown on N-doped Carbon Nanotube Polyhedra for Ultrasensitive Electrochemical Detection of Chloramphenicol. *ChemElectroChem*, v. 9, n. 15, p. e202200438, 2022.

YANG, Jiajia et al. pH-Responsive Bimetallic MOFs ZIF-8@ZIF-67 for Enhanced Antibacterial Activity. *ChemistrySelect*, v. 9, n. 4, p. e202304908, 2024.

YIN, Jiulong et al. Application of ZIF-67 as a crosslinker to prepare sulfonated polysulfone mixed-matrix membranes for enhanced water permeability and separation properties. *Water Science and Technology*, v. 84, n. 1, p. 144-158, 2021.

YU, Chanjong et al. ZIF-L to ZIF-8 transformation: morphology and structure controls. *Nanomaterials*, v. 12, n. 23, p. 4224, 2022.

ZHANG, Xuan et al. A historical overview of the activation and porosity of metal-organic frameworks. *Chemical Society Reviews*, v. 49, n. 20, p. 7406-7427, 2020.

ZHANG, Yongyong et al. Influence of the 2-methylimidazole/zinc nitrate hexahydrate molar ratio on the synthesis of zeolitic imidazolate framework-8 crystals at room temperature. *Scientific Reports*, v. 8, n. 1, p. 9597, 2018.