

Aumento da Eficácia de Antibióticos pelo Desenvolvimento de Redes de Coordenação

>

Vânia André*
Paula C. Alves
Juliana Mota
Daniela R. Ferreira
M. Teresa Duarte

Antibiotic Coordination Frameworks: A Novel Approach to Enhance Drugs' Efficacy.

The inappropriate use of antibiotics over the years led to a decrease in their efficacy as bacteria have developed mechanisms of resistance. This fact is nowadays a global health threat, making it urgent to find alternatives capable of improving the efficacy of antibiotics. Metal-organic frameworks have proven to be effective in the transport and controlled release of drugs. In addition, the use of antibiotics as ligands, generating antibiotic coordination frameworks, has shown to be a valuable approach to modify the physicochemical properties and increase the antimicrobial activity of active ingredients already on the market. Herein, a review of this type of compounds disclosed within our group is presented, with the focus on new forms with azelaic, nalidixic and pipemidic acids and pyrazinamide. The sustainable synthesis of these compounds was possible using mechanochemistry.

O uso inadequado de antibióticos ao longo dos anos tem contribuído para a diminuição da sua eficácia, dado que as bactérias se adaptaram e desenvolveram mecanismos de resistência. Este facto transformou-se num grave problema de saúde global e tornou premente a necessidade de encontrar alternativas capazes de melhorar a eficácia dos antibióticos. As redes metalo-orgânicas têm-se revelado eficazes no transporte e libertação controlada de fármacos. Complementarmente, a utilização de antibióticos como ligandos na formação de redes de coordenação de antibióticos tem demonstrado ser uma forma eficiente de alterar as propriedades físico-químicas e aumentar a atividade antimicrobiana de princípios ativos já comercializados. Neste artigo, é apresentada uma breve revisão do trabalho que tem sido efetuado no grupo para o desenvolvimento de redes de coordenação com os ácidos azelaico, nalidíxico e pipemídico, e com a pirazinamida. A síntese sustentável destes compostos foi possível através da utilização de técnicas de mecanoquímica.

1. Introdução

As redes metalo-orgânicas (*Metal-Organic Frameworks, MOFs*) têm sido investigadas no âmbito de diferentes abordagens, sendo uma delas a de encontrar alternativas para a melhoria da eficácia de diversos princípios ativos. Estas redes têm sido estudadas como sistemas para o transporte e libertação controlada de fármacos [1-4], terapia de cancro [5,6], assim como para aplicações em imagiologia e deteção para diagnóstico e terapêutica [7-9]. Os chamados Polímeros de Coordenação de Oslo (*Coordination Polymers of Oslo,*

CPO) e os Materiais do Instituto Lavoisier (*Materials from Institute Lavoisier, MILs*) foram os primeiros MOFs reportados como sistemas para aplicações em transporte e libertação controlada de fármacos. O CPO-27-Mg, por exemplo, foi caracterizado como sendo um material passível de proporcionar transporte e libertação de aspirina e paracetamol [10,11]. Por sua vez, os compostos MIL-100 e MIL-101, usando crómio como centro metálico, revelaram-se uma boa alternativa para o transporte e libertação de ibuprofeno [12].

Com o crescente interesse no uso de MOFs para aplicações farmacêuticas, tornou-se necessário garantir a biocompatibilidade dos seus componentes, surgindo assim o conceito de MOFs bioinspirados (BioMOFs) [13]. O primeiro composto identificado foi o BioMOF-1, um caso particular de coordenação de zinco a adenina e ácido difenil-4,4'-dicarboxílico. Esta estrutura porosa tridimensional apresenta-se como um sistema com grande potencial para a libertação controlada de fármacos [14].

Os exemplos descritos até aqui assentam primordialmente na utilização de ligandos considerados toxicologicamente seguros para a formação de MOFs porosos com vista ao encapsulamento do princípio ativo. No entanto, é também possível usar o princípio ativo diretamente como ligando orgânico na formação de redes. Esta segunda abordagem não exige a existência de poros volumosos para o encapsulamento do princípio ativo e apresenta outras vantagens, nomeadamente a eliminação de possíveis efeitos adversos resultantes da degradação da rede com libertação de um ligando orgânico sem atividade farmacológica [13].

Ao longo dos últimos anos, o nosso grupo tem demonstrado que os BioMOFs e as redes de coordenação de antibióticos (*Antibiotic Coordination Frameworks*, ACFs), nos quais os fármacos (antibióticos no caso específico das ACFs) atuam como ligandos, representam novas formas cristalinas que induzem alterações significativas nas propriedades físico-químicas do fármaco em estudo [15-18].

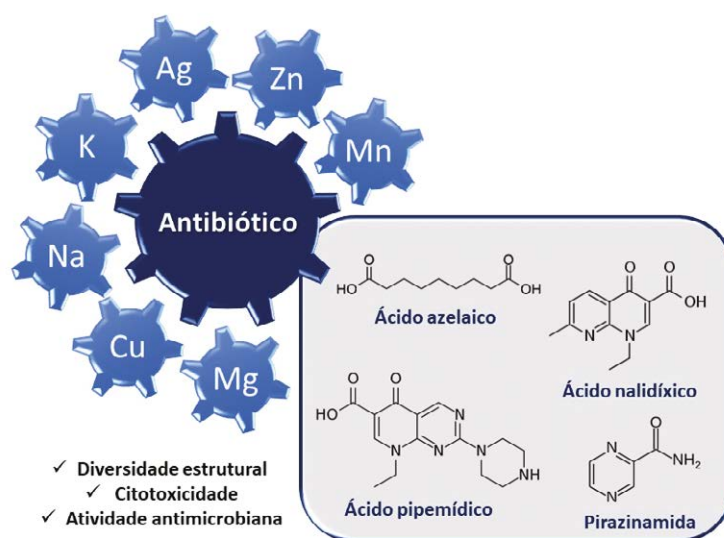
A problemática dos microrganismos multirresistentes é um dos desafios sociais reconhecidos à escala mundial e os ACFs surgem da necessidade de produzir formas alternativas que permitam melhorar as propriedades e a eficácia de alguns antibióticos atualmente disponíveis. Na conceção destes novos compostos, além da escolha do antibiótico, a seleção do metal é também fundamental e carece de uma atenção especial. A toxicidade e a possibilidade de exploração de efeitos sinérgicos e complementares com metais que apresentam, por exemplo, propriedades antimicrobianas intrínsecas são alguns dos aspetos que têm de ser considerados na escolha do metal e do respetivo sal.

Outro ponto de destaque nos trabalhos aqui mencionados é a utilização prevalente de técnicas de síntese sustentáveis, nomeadamente a mecanoquímica. A mecanoquímica refere-se a reações induzidas pela aplicação de energia mecânica, utilizando, por exemplo, um almofariz e um pilão ou moinhos de bolas. Esta técnica reduz drasticamente a utilização de solventes e apresenta ainda vantagens significativas face às técnicas tradicionais de síntese, tais como a redução do tempo e da temperatura de reação, a facilidade de operação, o elevado rendimento das

reações e a pureza dos compostos finais [19-21]. Embora a síntese de MOFs seja bastante complexa e assente tradicionalmente em métodos de solução e síntese hidro/solvotérmica, a mecanoquímica já comprovou o seu elevado desempenho na síntese deste tipo de compostos [22-24].

Assim, os trabalhos aqui apresentados têm por base a formação de complexos e redes metalo-orgânicas de antibióticos com diferentes centros metálicos bio-compatíveis (Esquema 1), usando preferencialmente técnicas de mecanoquímica.

Os novos compostos têm demonstrado que esta abordagem é eficaz na alteração das propriedades físico-químicas de fármacos, como por exemplo, a solubilidade, cuja otimização é fundamental para que o fármaco seja absorvido e apresente boa biodisponibilidade. Igualmente importante é o facto de se ter provado que estes sistemas conduzem frequentemente a um aumento de atividade antimicrobiana quando comparados com os antibióticos administrados sem a presença concomitante de um metal [25-28].



Esquema 1 - Representação esquemática dos compostos em estudo.

2. Coordenação de ácido azelaico a metais alcalinos e a metais alcalino-terrosos

O ácido azelaico apresenta atividade antibacteriana [29] e anti-inflamatória [30], sendo usado para diversas aplicações tópicas, nomeadamente contra a acne [31] e a rosácea [32]. No entanto, a sua baixa solubilidade traduz-se numa má absorção através da pele, impedindo, assim, a sua utilização numa gama mais alargada de formulações terapêuticas [33,34]. Cinco novos BioMOFs, obtidos por mecanoquímica, foram reportados em 2020 [27] com cátions metálicos

endógenos: K(I), Na(I) e Mg(II) (Figura 1). Os resultados apresentados demonstraram que os novos BioMOFs são mais solúveis em água do que o ácido azelaico isolado. Sendo a solubilidade um dos fatores limitantes no desenvolvimento de novas formulações com ácido azelaico, este aumento indica que os novos compostos podem ser uma boa alternativa para o desenvolvimento de formulações com base aquosa.

Adicionalmente, demonstrou-se que o BioMOF resultante da coordenação a potássio (K-BioMOF) apresenta um aumento significativo da atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*, duas bactérias Gram-positivas responsáveis por infecções cutâneas (Figura 2).

Figura 1 - Representação esquemática da síntese e estrutura cristalina dos BioMOFs de ácido azelaico (adaptada da referência [27]).

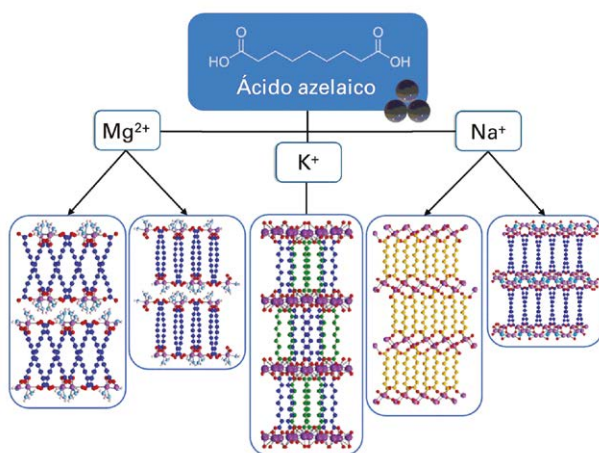
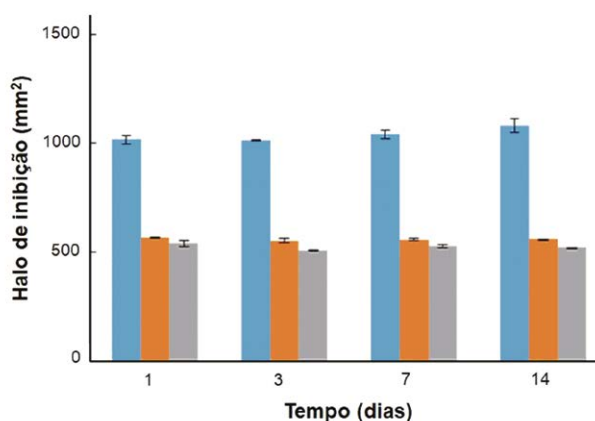


Figura 2 - Estudo da atividade antimicrobiana de K-BioMOF de ácido azelaico (azul), ácido azelaico (laranja) e KOH (a pH 6,5; cinzento) relativamente a *Staphylococcus epidermidis* avaliada pela evolução da área do halo de inibição ao longo de 14 dias. As barras de erro representam o desvio padrão (adaptada da referência [27]).



O aumento da solubilidade e a inibição prolongada do crescimento das bactérias observados com o K-BioMOF sugerem que este composto é um forte candidato para o desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas [27]. No entanto, é de ressaltar que, embora o potássio seja um mineral essencial para o bom funcionamento do corpo humano, níveis elevados de potássio conduzem a hipercalemia que origina redução dos batimentos cardíacos, palpitações, fraqueza muscular, dormência e vômitos. Assim, será necessário monitorizar a influência deste K-BioMOF nos níveis de potássio no sangue, tendo em conta a dose recomendada do mesmo.

3. Coordenação de quinolonas a metais biocompatíveis

As quinolonas são antibióticos sintéticos [35] usados no controlo e erradicação de várias infecções [36], que têm sido também relatados como tendo propriedades antitumorais, anticancerígenas e antivirais [37,38]. Apesar de exibirem uma absorção e biodisponibilidade adequadas [39], este grupo de antibióticos apresenta uma baixa solubilidade e, ao longo do tempo, alguns tornaram-se menos ativos devido ao desenvolvimento de resistência microbiana. Tendo em conta estas considerações, otimizar as propriedades físico-químicas deste tipo de compostos é de grande interesse para a investigação na área das ciências farmacêuticas.

Os ácidos nalidíxico e pipemídico são antibióticos de primeira geração da classe das quinolonas. O ácido nalidíxico é usado principalmente para tratar infecções urinárias causadas por *Escherichia coli* e outras bactérias Gram-negativas, sendo menos efetivo em bactérias Gram-positivas [40]. Um dos aspetos que levou à redução do uso deste antibiótico na indústria farmacêutica foi a sua baixa solubilidade [25,36]. O ácido pipemídico é igualmente pouco solúvel e é aplicado em infecções do foro gastrointestinal, biliar, urinário e prostático, sendo eficaz contra bactérias Gram-negativas e algumas Gram-positivas [41,42]. A síntese de compostos de coordenação usando estes antibióticos como ligandos e metais biocompatíveis tem revelado ser possível o desenvolvimento de novas formas com propriedades físico-químicas, biológicas e farmacêuticas melhoradas, em comparação com o correspondente fármaco na sua forma livre [43-45].

3.1. Ácido nalidíxico

A coordenação de ácido nalidíxico, através dos grupos funcionais carboxilato e carbonilo, a íons Zn(II), Mn(II) e Mg(II) (Figura 3a) conduziu à produção de novos compostos, cujas estruturas são caracterizadas pela formação de cadeias 1D bastante semelhantes entre si (Figura 3b) [25,46].

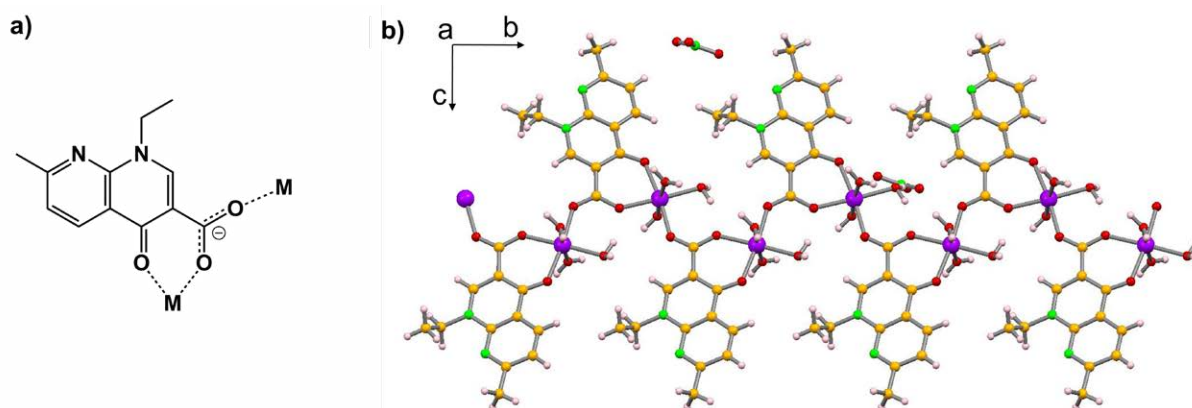


Figura 3 - (a) Representação esquemática dos modos de coordenação do ácido nalidíxico aos centros metálicos ($M = \text{Zn(II)}$, Mn(II) e Mg(II)); (b) representação da rede 1D (adaptada da referência [46]).

Estes novos ACFs foram sintetizados por moagem assistida por solvente, o que permitiu usar apenas quantidades catalíticas de solventes [25,46]. Estes compostos são estáveis à temperatura e humidade ambientes por períodos superiores a seis meses e verificou-se que a sua solubilidade em água é superior à solubilidade do ácido nalidíxico.

Os ensaios efetuados com a linha celular Caco-2 para determinar a citotoxicidade do Mg-MOF apresentaram valores de aproximadamente 100% de viabilidade celular (Figura 4a). Por sua vez, os resultados dos ensaios microbiológicos realizados com Mn-MOF e Mg-MOF, permitiram comprovar que estes compostos podem representar uma forma alternativa viável de administração de ácido nalidíxico com valores de concentração mínima para a erradicação de algumas bactérias, nomeadamente *Escherichia coli*, inferiores aos apresentados pelo ácido nalidíxico (Figura 4b). De facto, verificou-se que a utilização dos Mg- e Mn-MOFs em vez de ácido nalidíxico livre permitiu a diminuição da concentração inibitória mínima (CIM) de 125 para 31,3 µg/mL para as bactérias Gram-positivas *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*, assim como para a levedura *Saccharomyces cerevisiae*. A presença de Mn-MOF no meio de cultura da levedura *Candida albicans* permitiu reduzir para metade o valor da sua CIM (de 62,5 para 31,3 µg/mL). Por outro lado, relativamente ao impacto na bactéria Gram-negativa *Escherichia coli*, tanto Mn- como Mg-MOF apresentaram valores de CIM comparáveis com o controlo positivo (0,98 µg/mL), que são inferiores ao valor de CIM de 3,91 µg/mL obtido com o ácido nalidíxico livre.

Dada a relevância destes resultados, o design de novas redes com ácido nalidíxico foi alargado a outros metais, nomeadamente ao Cu(II). Assim, foram também reportados complexos de Cu(II) com ácido nalidíxico, usando, em alguns casos, a 1,10-fenantrolina como segundo ligando [18]. O empacotamento supramolecular destes compostos baseia-se na formação de redes por pontes de hidrogénio. Devido a uma maior toxicidade do Cu(II) face aos metais anteriores, será necessária uma especial atenção aos valores de toxicidade deste tipo de redes.

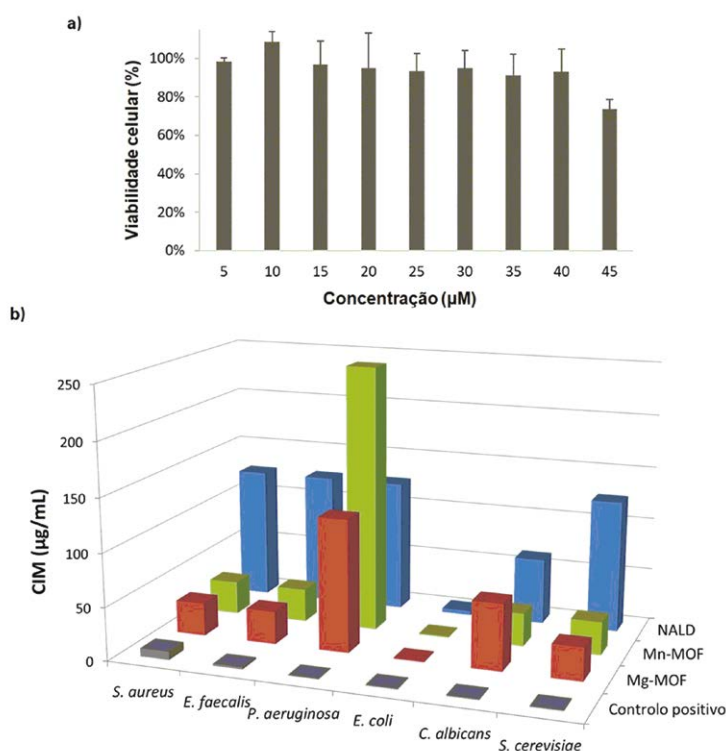


Figura 4 - (a) Viabilidade celular de Caco-2 na presença de Mg-BioMOFs. Barras de erro representam o desvio padrão; (b) Determinação dos valores de concentração inibitória mínima (CIM) para os novos BioMOFs de ácido nalidíxico (NALD) relativamente a *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis* (bactérias Gram-positivas), *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli* (bactérias Gram-negativas) e das leveduras *Candida albicans* e *Saccharomyces cerevisiae* (adaptada da referência [25]).

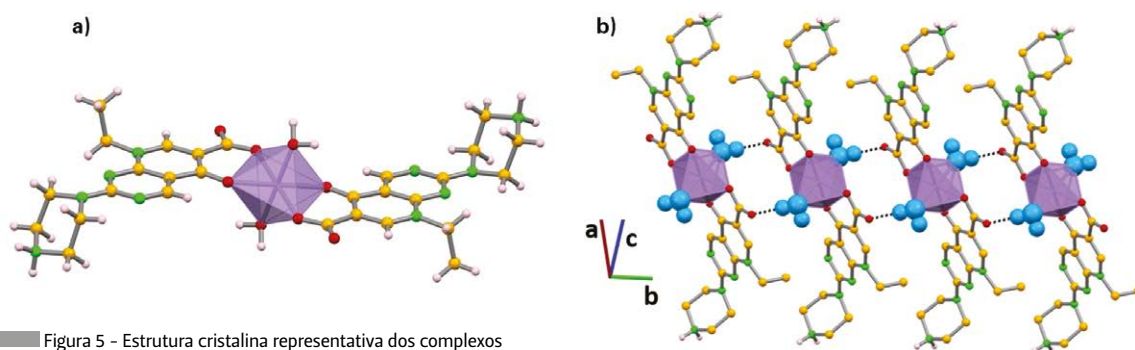


Figura 5 - Estrutura cristalina representativa dos complexos sintetizados com ácido pipemídico e Ca(II), Mn(II) e Zn(II), destacando (a) a geometria octaédrica distorcida do centro metálico e (b) a rede formada por pontes de hidrogénio entre as moléculas de água da esfera de coordenação e o ácido pipemídico (adaptado da referência [26]).

3.2. Ácido pipemídico

Embora já fossem conhecidos alguns exemplos de complexos e redes metalo-orgânicas com ácido pipemídico [44], o nosso grupo divulgou recentemente três novas redes de complexos de ácido pipemídico com Ca(II), Zn(II) e Mn(II). Tal como nos exemplos supramencionados com o ácido nalidíxico, a coordenação do ácido pipemídico aos centros metálicos é estabelecida através dos grupos carboxilato e carbonilo. Do ponto de vista supramolecular, observa-se a formação de redes por pontes de hidrogénio que envolvem as moléculas de água presentes nas esferas de coordenação dos metais e do grupo carboxilato proveniente do ácido pipemídico [26] (Figura 5).

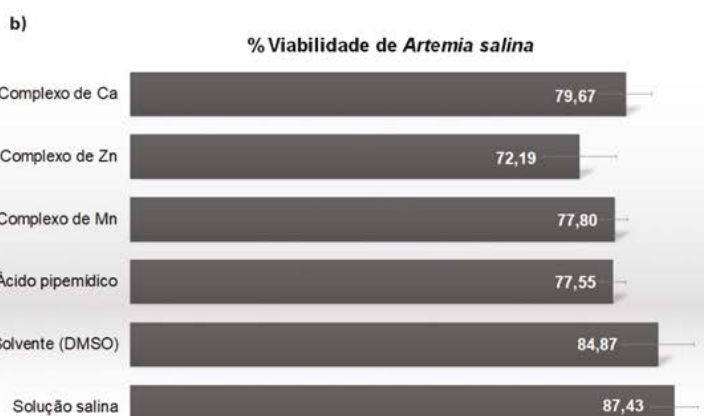
A eficácia antimicrobiana destes novos compostos foi comprovada face a *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* (bactérias Gram-negativa e positiva, respetivamente). Os valores de CIM revelaram claramente que todos os novos compostos são cerca de duas vezes mais ativos do que o antibiótico livre (ácido pipemídico) relativamente à *Escherichia coli* (Figura 6a). Estes resultados indicam que a atividade não resulta apenas do simples efeito aditivo entre o princípio ativo

e o metal, mas também do tipo de estrutura cristalina formada, dado que o valor de CIM para *Escherichia coli* se mantém, independentemente do metal coordenado ao ácido pipemídico. Além disso, os três compostos demonstraram um efeito bacteriostático em ambas as bactérias. De modo a avaliar a toxicidade geral destes novos compostos, realizou-se um ensaio simples e rápido visando determinar a letalidade de larvas de *Artemia salina* [47]. Este organismo invertebrado multicelular tem sido largamente usado como um modelo importante para testes de (eco)toxicidade [48]. Os resultados obtidos evidenciaram que os níveis de toxicidade das redes são semelhantes aos do ácido pipemídico livre (Figura 6b). Desta forma, os novos complexos são apresentados como formas alternativas e promissoras de ácido pipemídico que poderão ser explorados para aplicações farmacêuticas.

Figura 6 - a) Valores de concentração inibitória mínima (CIM) de cada reagente e respetivos complexos de ácido pipemídico para *Staphylococcus aureus* (bactéria Gram-positiva) e *Escherichia coli* (bactéria Gram-negativa); (b) Viabilidade de *Artemia salina* após 24 h na presença de 8 µg/mL de ácido pipemídico e dos seus três complexos. DMSO (0,08% v/v) usado como solvente (adaptada da referência [26]).

Compostos	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
	CIM (µg/mL)	CIM (µg/mL)
Ácido pipemídico	7,81	15,62
Mn(NO ₃) ₂ ·4H ₂ O	3,90	62,50
Complexo de Mn	3,90	7,81
Zn(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O	31,25	31,25
Complexo de Zn	7,81	7,81
Ca(NO ₃) ₂ ·4H ₂ O	7,81	62,50
Complexo de Ca	15,62	7,81
Controlo negativo (DMSO)	62,50	62,50
Controlo positivo	0,488 (VAN)	0,488 (NOR)

Legenda: VAN - vancomicina; NOR - norfloxacin.



4. Coordenação de pirazinamida a metais biocompatíveis

A pirazinamida é um agente antimicrobacteriano usado no tratamento da tuberculose e oferece uma terapia muito efetiva quando administrado em combinação com outros fármacos, tais como a isoniazida, a rifampicina e o etambutol [49,50]. É de salientar que o uso da pirazinamida para o tratamento da tuberculose, doença causada por *Mycobacterium tuberculosis*, é recomendado pela Organização Mundial de Saúde e consta da sua lista de medicamentos essenciais [51].

Uma pesquisa na base de dados cristalográficos *Cambridge Structural Database* (CSD) [52] permitiu verificar que existiam já alguns compostos de coordenação nos quais a pirazinamida era usada como ligando. Embora a atividade antimicrobiana só tivesse sido estudada para alguns desses compostos, havia já evidência que este tipo de redes permitiam uma maior eficácia contra *Mycobacterium tuberculosis* do que a pirazinamida por si só [53]. Recorrendo à mecanoquímica, foram sintetizados cinco novos ACFs de pirazinamida com iões metálicos de Zn(II), Mn(II) e Ag(I) (Figura 7) [28]. Ainda que o composto de zinco já tivesse sido reportado por síntese em solução [54], foi reportada pela primeira vez a sua reprodução por mecanoquímica.

Figura 7 - Redes de coordenação de pirazinamida sintetizadas por mecanoquímica (adaptada da referência [28]).

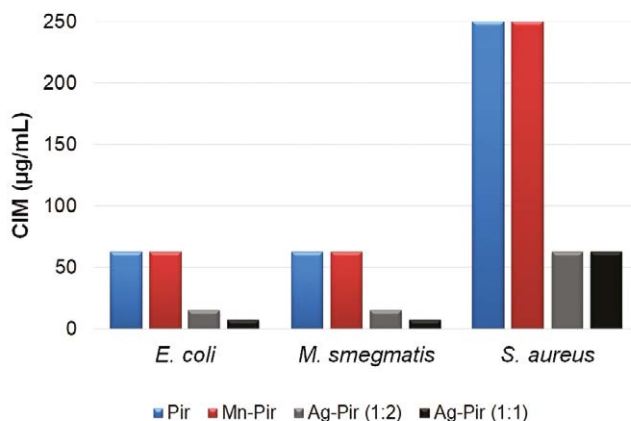
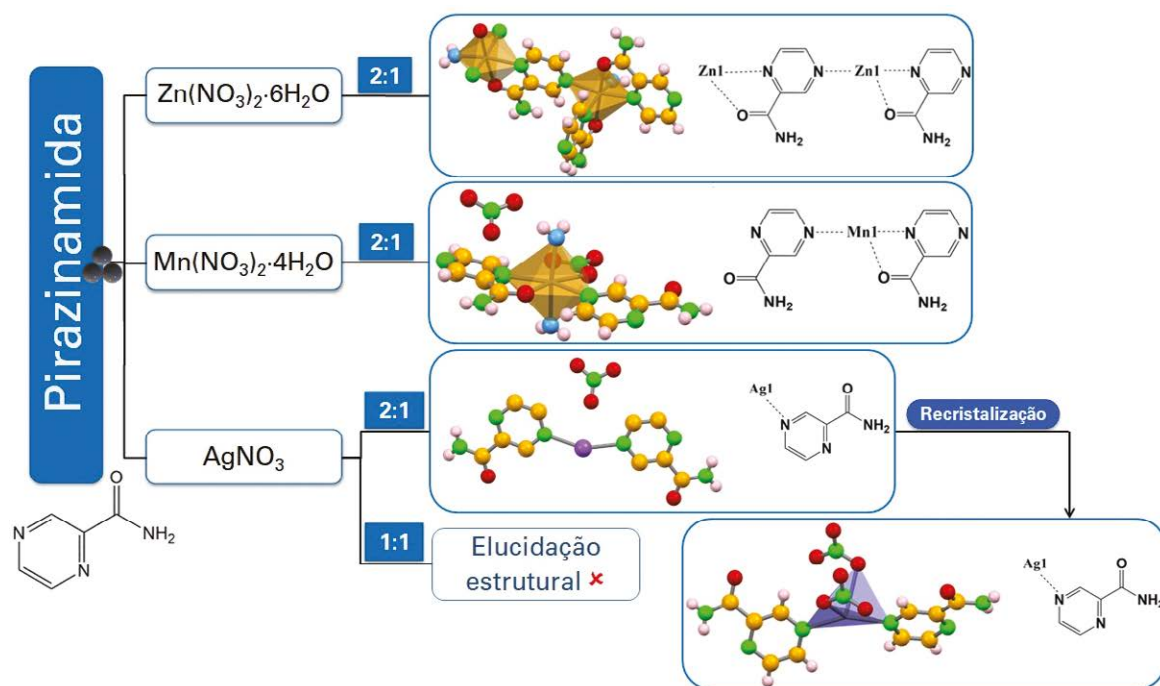


Figura 8 - Valores de concentração inibitória mínima (CIM) de pirazinamida (Pir) e dos novos ACFs de pirazinamida contendo manganês (Mn-Pir) e prata (Ag-Pir) para *Escherichia coli* (bactéria Gram-negativa), *Staphylococcus aureus* e *Mycobacterium smegmatis* (bactérias Gram-positivas) (adaptada da referência [28]).

A atividade antibacteriana destes compostos de pirazinamida foi testada em *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Mycobacterium smegmatis*, sendo este último um organismo modelo não-patogénico de *Mycobacterium tuberculosis* [55]. Os resultados revelaram que os novos compostos, principalmente as redes de prata, são mais ativos que a pirazinamida, especialmente contra *Escherichia coli* e *Mycobacterium smegmatis* (Figura 8) e comprovam assim o potencial dos ACFs como alternativas válidas para aumentar as propriedades antimicobacterianas da pirazinamida.

5. Considerações finais

As redes de coordenação de antibióticos (ácidos azelaico, nalidíxico e pipemídico, assim como pirazinamida) aqui apresentadas são estáveis em condições de humidade e temperatura ambientes. Além deste fator importante, vários dos exemplos descritos comprovaram a capacidade deste tipo de compostos para introduzirem alterações significativas em propriedades físico-químicas relevantes, nomeadamente na solubilidade. Tendo em vista a aplicabilidade dos novos ACFs, foram ainda efetuados ensaios de citotoxicidade para alguns dos exemplos, verificando-se que os centros metálicos em estudo

não aumentam a citotoxicidade dos produtos finais. Adicionalmente, a grande maioria dos ACFs mencionados são mais eficazes contra diferentes bactérias, tanto Gram-positivas como Gram-negativas, do que os respetivos antibióticos livres.

Considerando o rápido desenvolvimento de mecanismos de resistência bacteriana, os resultados obtidos são deveras significativos. Os ACFs apresentam-se como uma forma inovadora de abordar a questão da renovação de bibliotecas de compostos eficazes para combater doenças infecciosas, oferecendo uma alternativa viável para futuras aplicações práticas. No entanto, são ainda necessários estudos que permitam não só uma melhor compreensão dos modos de ação dos ACFs, mas também a avaliação do seu desempenho face a estirpes multirresistentes.

Agradecimentos

Os autores agradecem o financiamento à Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT, Portugal) (projetos UIDB/00100/2020, UIDP/00100/2020 e PTDC/QUI-OUT/30988/2017, e contratos ao abrigo do DL N.º 57/2016 e do CEECIND/00283/2018), assim como ao FEDER, Portugal2020 e Lisboa2020 (projeto LISBOA-01-0145-FEDER-030988).

Referências

- [1] M. Eddaoudi, D. F. Sava, J. F. Eubank, K. Adil, V. Guillerme, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 228–249. DOI: 10.1039/C4CS00230J.
- [2] S. R. Miller, D. Heurtaux, T. Baati, P. Horcajada, J.-M. Grenèche, C. Serre, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4526–4528. DOI: 10.1039/C001181A.
- [3] S. Li, F. Huo, *Nanoscale* **2015**, 7, 7482–7501. DOI: 10.1039/C5NR00518C.
- [4] C.-Y. Sun, C. Qin, X.-L. Wang, Z.-M. Su, *Expert Opin. Drug Deliv.* **2013**, 10, 89–101. DOI: 10.1517/17425247.2013.741583.
- [5] S. Wuttke, S. Braig, T. Preiss, A. Zimpel, J. Sicklinger, C. Bellomo, J. O. Radler, A. M. Vollmar, T. Bein, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 15752–15755. DOI: 10.1039/C5CC06767G.
- [6] X. G. Wang, Z. Y. Dong, H. Cheng, S. S. Wan, W. H. Chen, M. Z. Zou, J. W. Huo, H. X. Deng, X. Z. Zhang, *Nanoscale* **2015**, 7, 16061–16070. DOI: 10.1039/C5NR04045K.
- [7] I. Imaz, M. Rubio-Martínez, J. An, I. Solé-Font, N. L. Rosi, D. Maspoch, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7287–7302. DOI: 10.1039/C1CC11202C.
- [8] A. C. McKinlay, R. E. Morris, P. Horcajada, G. Férey, R. Gref, P. Couvreur, C. Serre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 6260–6266. DOI: 10.1002/anie.201000048.
- [9] P. Horcajada, R. Gref, T. Baati, P. K. Allan, G. Maurin, P. Couvreur, G. Férey, R. E. Morris, C. Serre, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 1232–1268. DOI: 10.1021/cr200256v.
- [10] A. I. Kudelin, K. Papathanasiou, V. Isaeva, J. Caro, T. Salmi, L. M. Kustov, *Molecules* **2021**, 26, 426. DOI: 10.3390/molecules26020426.
- [11] P. D. C. Dietzel, R. Blom, H. Fjellvåg, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 3624–3632. DOI: 10.1002/ejic.200701284.
- [12] P. Horcajada, C. Serre, M. Vallet-Regí, M. Sebban, F. Taulelle, G. Férey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5974–5978. DOI: 10.1002/anie.200601878.
- [13] V. André, S. Quaresma, *Bio-Inspired Metal-Organic Frameworks in the Pharmaceutical World: A Brief Review*, in F. Zafar (Ed.), *InTechOpen* **2016**, 135–156. DOI: 10.5772/64027.
- [14] K. A. S. Usman, S. C. Buenavieja, J. M. Razal, M. T. Conato, L. M. Payawan Jr., *AIP Conference Proceedings* **2018**, 1958, 020018. DOI: 10.1063/1.5034549.
- [15] S. Quaresma, V. André, A. M. M. Antunes, L. Cunha-Silva, M. T. Duarte, *Cryst. Growth Des.* **2013**, 13, 5007–5017. DOI: 10.1021/cg401187x.
- [16] V. André, A. Hardeman, I. Halasz, R. Stein, G. Jackson, D. Reid, M. Duer, C. Curfs, M. T. Duarte, T. Friščić, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7858–7861. DOI: 10.1002/anie.201103171.
- [17] M. Zábranský, P. C. Alves, C. Bravo, M. T. Duarte, V. André, *CrystEngComm* **2021**, 23, 1099–1109. DOI: 10.1039/D0CE01533D.
- [18] C. Bravo, F. Galego, V. André, *CrystEngComm* **2019**, 21, 7199–7203. DOI: 10.1039/C9CE01057B.
- [19] T. Friščić, C. Mottillo, H. M. Titi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 1018–1029. DOI: 10.1002/anie.201906755.
- [20] J.-L. Do, T. Friščić, *ACS Cent. Sci.* **2017**, 3, 13–19. DOI: 10.1021/acscentsci.6b00277.
- [21] S. L. James, C. J. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Friščić, F. Grepioni, K. D. M. Harris, G. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A. G. Orpen, I. P. Parkin, W. C. Shearouse, J. W. Steed, D. C. Waddell, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 413–447. DOI: 10.1039/C1CS15171A.
- [22] S. Quaresma, V. André, A. Fernandes, M. T. Duarte, *Inorg. Chim. Acta* **2017**, 455, 309–318. DOI: 10.1016/j.ica.2016.09.033.
- [23] P. A. Julien, K. Uzarevic, A. D. Katsenis, S. A. J. Kimber, T. Wang, O. K. Farha, Y. C. Zhang, J. Casaban, L. S. Germann, M. Etter, R. E. Dinnebier, S. L. James, I. Halasz, T. Friščić, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 2929–2932. DOI: 10.1021/jacs.5b13038.
- [24] M. Rubio-Martínez, C. Avci-Camur, A. W. Thornton, I. Imaz, D. Maspoch, M. R. Hill, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 3453–3480. DOI: 10.1039/C7CS00109F.
- [25] V. André, A. R. F. da Silva, A. Fernandes, R. Frade, C. Garcia, P. Rijo, A. M. M. Antunes, J. Rocha, M. T. Duarte, *ACS Appl. Bio Mater.* **2019**, 2, 2347–2354. DOI: 10.1021/acsabm.9b00046.
- [26] P. C. Alves, P. Rijo, C. Bravo, A. M. M. Antunes, V. André, *Molecules* **2020**, 25, 2374–2387. DOI: 10.3390/molecules25102374.
- [27] S. Quaresma, V. André, A. M. M. Antunes, S. M. F. Vilela, G. Amarié, A. Arenas-Vivo, R. Rosal, P. Horcajada, M. T. Duarte, *Cryst. Growth Des.* **2020**, 20, 370–382. DOI: 10.1021/acs.cgd.9b01302.
- [28] S. Quaresma, P. C. Alves, P. Rijo, M. T. Duarte, V. André, *Molecules* **2021**, 26, 1904. DOI: 10.3390/molecules26071904.

- [29] C. Charnock, B. Brudeli, J. Klaveness, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2004**, 21, 589–596. DOI: 10.1016/j.ejps.2003.12.006.
- [30] A. Mastrofrancesco, M. Ottaviani, N. Aspite, G. Cardinali, E. Izzo, K. Graupe, C. C. Zouboulis, E. Camera, M. Picardo, *Exp. Dermatol.* **2010**, 19, 813–820. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2010.01107.x.
- [31] A. Katsambas, C. Dessinioti, *Dermatol. Ther.* **2008**, 21, 86–95. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2008.00175.x.
- [32] D. M. Thiboutot, A. B. Fleischer, J. Q. Del Rosso, K. Graupe, *J. Drugs Dermatol.* **2008**, 7, 541–546. PMID: 18561584.
- [33] R. A. Bojar, A. G. Cutcliffe, K. Graupe, W. J. Cunliffe, K. T. Holland, *Br. J. Dermatol.* **1993**, 129, 399–402. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb03165.x.
- [34] J. Manosroi, M. G. Apriyani, K. Foe, A. Manosroi, *Int. J. Pharm.* **2005**, 293, 235–240. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2005.01.009.
- [35] T. D. M. Pham, Z. M. Ziora, M. A. T. Blaskovich, *MedChemComm.* **2019**, 10, 1719–1739. DOI: 10.1039/C9MD00120D.
- [36] A. S. Wagman, M. P. Wentland, *Comprehensive Medicinal Chemistry II* **2007**, 567–596. DOI: 10.1016/B0-08-045044-X/00220-0.
- [37] C. Sissi, M. Palumbo, *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* **2003**, 3, 439–450. DOI: 10.2174/1568011033482279.
- [38] A. Ahmed, M. Daneshmand, *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **2012**, 15, 52–72. DOI: 10.18433/J3302N.
- [39] V. T. Andriole, *Clin. Infect. Dis.* **2005**, 41, S113–S119. DOI: 10.1086/428051.
- [40] M. I. Andersson, A. P. MacGowan, *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, 51, 1–11. DOI: 10.1093/jac/dkg212.
- [41] L. A. Mitscher, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 559–592. DOI: 10.1021/cr030101q.
- [42] G. S. Bisacchi, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 4874–4882. DOI: 10.1021/jm501881c.
- [43] I. Turel, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 232, 27–47. DOI: 10.1016/S0010-8545(02)00027-9.
- [44] E. K. Efthimiadou, Y. Sanakis, N. Katsaros, A. Karalioti, G. Psomas, *Polyhedron* **2007**, 26, 1148–1158. DOI: 10.1016/j.poly.2006.10.017.
- [45] V. André, P. C. Alves, M. T. Duarte, *Inorg. Chim. Acta* **2021**, 525, 120474. DOI: 10.1016/j.ica.2021.120474.
- [46] V. André, F. Galego, M. Martins, *Cryst. Growth Des.* **2018**, 18, 2067–2081. DOI: 10.1021/acs.cgd.7b01523.
- [47] Y. Zhang, J. Mu, J. Han, X. Gu, *Toxicol. Mech. Methods* **2012**, 22, 23–30. DOI: 10.3109/15376516.2011.583297.
- [48] B. S. Nunes, F. D. Carvalho, L. M. Guilhermino, G. Van Stappend, *Environ. Pollut.* **2006**, 144, 453–462. DOI: 10.1016/j.envpol.2005.12.037.
- [49] Y. Zhang, D. Mitchison, *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **2003**, 7, 6–21. PMID: 12701830.
- [50] C. M. Nolan, S. V. Goldberg, *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **2002**, 6, 952–958. PMID: 12475140.
- [51] *World Health Organization, Model List of Essential Medicines, 21st List.* Geneva **2019**, WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng (accedido em 10/10/2021).
- [52] C. R. Groom, I. J. Bruno, M. P. Lightfoot, S. C. Ward, *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.* **2016**, 72, 171–179. DOI: 10.1107/S2052520616003954.
- [53] M. Ali, M. Ahmed, S. Hafiz, M. Kamal, M. Mumtaz, S. A. Ayatollahi, *Iran. J. Pharm. Res.* **2018**, 17, 93–99. PMID: 29755542.
- [54] S. A. Shirvan, S. H. Dezfouli, *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online* **2012**, 68, m627–m628. DOI: 10.1107/S1600536812016017.
- [55] M. Altaf, C. H. Miller, D. S. Bellows, R. O'Toole, *Tuberculosis* **2010**, 90, 333–337. DOI: 10.1016/j.tube.2010.09.002.

>

Daniela R. Ferreira

Centro de Química Estrutural (CQE),
Instituto Superior Técnico (IST), Uni-
versidade de Lisboa (UL).

Associação do Instituto Superior
Técnico para a Investigação e
Desenvolvimento (IST-ID).

É licenciada em Bioquímica pela
Universidade de Trás-os-Montes e
Alto Douro e mestranda em Química
Medicinal e Biofarmacêutica na
Faculdade de Farmácia, Universidade de
Lisboa. Integra o projeto “ACFs: Antibiotic
Coordination Frameworks as a way to
enhance the bioactivity of the drugs”
como bolsista de investigação no Centro
de Química Estrutural, Instituto Superior
Técnico, Universidade de Lisboa.
ferreira-daniela@edu.ulisboa.pt
ORCID.org/0000-0002-1363-1851

>

Juliana Mota

Centro de Química Estrutural (CQE),
Instituto Superior Técnico (IST), Uni-
versidade de Lisboa (UL).

Associação do Instituto Superior
Técnico para a Investigação e
Desenvolvimento (IST-ID).

É Mestre em Engenharia Química pelo
Instituto Superior Técnico, Universidade
de Lisboa. Atualmente, integra o projeto
“ACFs: Antibiotic Coordination Fra-
meworks as a way to enhance the bioac-
tivity of the drugs”, enquanto bolsista
de investigação pelo Centro Química
Estrutural no Instituto Superior Técnico.
juliana.ferreira.mota@tecnico.ulisboa.pt
ORCID.org/0000-0002-0464-3420

>

M. Teresa Duarte

Centro de Química Estrutural (CQE),
Instituto Superior Técnico (IST), Uni-
versidade de Lisboa (UL).

É Professora Catedrática do Departamento
de Engenharia Química do Instituto
Superior Técnico da Universidade de
Lisboa e investigadora integrada do Centro
de Química Estrutural. Publicou mais de
150 artigos em revistas internacionais
com revisão por pares na área da

Engenharia de Cristais e foi precursora do
uso das técnicas de mecanoquímica em
Portugal, tanto na síntese de cocristais
farmacêuticos como de BioMOFs.
teresa.duarte@tecnico.ulisboa.pt
ORCID.org/0000-0003-0994-1352

>

Paula C. Alves

Centro de Química Estrutural (CQE),
Instituto Superior Técnico (IST), Uni-
versidade de Lisboa (UL).

Associação do Instituto Superior
Técnico para a Investigação e
Desenvolvimento (IST-ID).

É investigadora doutorada em Bioquímica
pela Universidade Nova de Lisboa.
Atualmente encontra-se a desenvolver o
seu trabalho de investigação na síntese,
caracterização e respetiva avaliação
microbiológica de novas redes de
coordenação de antibióticos no Centro
de Química Estrutural, Instituto Superior
Técnico, Universidade de Lisboa.
paula.alves.marques@tecnico.ulisboa.pt
ORCID.org/0000-0001-7162-0053

>

***Vânia André**

Centro de Química Estrutural (CQE),
Instituto Superior Técnico (IST), Uni-
versidade de Lisboa (UL).

Associação do Instituto Superior
Técnico para a Investigação e
Desenvolvimento (IST-ID).

É investigadora auxiliar no Centro de
Química Estrutural, IST-UL. Desenvol-
ve trabalho na área de Engenharia de
Cristais e Química Supramolecular para
o desenvolvimento de novas formas
de fármacos, tendo sido das pioneiras
no uso da mecanoquímica em Por-
tugal. É investigadora responsável do
projeto “ACFs: Antibiotic Coordination
Frameworks as a way to enhance the
bioactivity of the drugs”. É membro
do Core Group da Ação COST CA18112.
vaniandre@tecnico.ulisboa.pt
ORCID.org/0000-0001-5599-8355