

Adsorción de penicilina G potásica en una red metal orgánica

Martínez Cabrera Jhovany, Santana Cruz Alejandra*, Loera Serna Sandra

Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Ciencias Básicas. Av. San Pablo No. 180, Azcapotzalco, Ciudad de México, C.P. 02200. México.

*Autor para correspondencia: sca@azc.uam.mx

Recibido:

20/marzo/2020

Aceptado:

20/octubre/2020

Palabras clave:

Penicilina G,
MOF,
adsorción

Keywords:

Penicillin G,
MOF,
adsorption

RESUMEN

En la actualidad se busca reducir los efectos secundarios de los fármacos, sin disminuir su eficiencia, es recomendable una menor dosis con un mayor efecto en la enfermedad que se desea combatir. Una forma de reducir dichos efectos es mediante el uso de materiales porosos que trasladen el fármaco sin ninguna modificación hasta el lugar del organismo donde se requiera y liberen la sustancia química de forma gradual. En este trabajo se evaluó una red metal orgánica (MOF por sus siglas en inglés *metal organic framework*) de zirconio (UiO-66) en la liberación de penicilina G potásica. Los resultados de DRX corroboran la formación de la estructura de la MOF y la estabilidad en medio acuoso (evaluada a temperatura ambiente por 12 h en agua y en una disolución de fosfatos). La capacidad máxima de adsorción de la penicilina fue de 1000 mg/L, con una liberación de 1.9% después de 20 h en agua. Se determinó la liberación cambiando el pH, para simular las condiciones del tracto digestivo y se observó una mayor liberación a un pH de 7.4.

ABSTRACT

Currently, the aim is to reduce the side effects of drugs, without reducing their efficiency, a lower dose is recommended with a greater effect on the disease to be combated. One way to reduce these effects is using porous materials that move the drug without modification to the place in the body where it is required and gradually release the chemical. In this work, a metal organic framework (MOF) of zirconium (UiO-66) was evaluated in the release of potassium penicillin G. The DRX results corroborate the formation of the MOF structure and stability in aqueous medium (evaluated at room temperature for 12 h in water and phosphate medium). The maximum adsorption capacity of penicillin was 1000 mg / L, with a release of 1.9% after 20 h in water. The release was determined by changing the pH, to simulate the conditions of the digestive tract, and a greater release was observed at a pH of 7.4.

Introducción

En la actualidad se busca reducir los efectos secundarios de los fármacos, sin disminuir su eficiencia. Idealmente es recomendable una menor dosis con un mayor efecto en la enfermedad que se desea combatir. El problema de la mayoría de los fármacos (o moléculas biológicamente activas, MBA) es que una alta concentración se desecha y sólo una pequeña cantidad llega al sitio de acción, dando lugar a dos problemáticas importantes: 1) mayores efectos tóxicos a órganos como el hígado o los riñones y 2) contaminación de mantos acuíferos por la liberación de concentraciones altas en los tratamientos dado su bajo aprovechamiento.

Una forma de combatir la problemática planteada es mediante el uso de materiales acarreadores o transportadores de estas moléculas biológicamente activas. Para que un material pueda ser utilizado como transportador, es deseable que cumpla con algunos requisitos como: 1) trasladar el fármaco sin ninguna modificación hasta el lugar del organismo donde se requiera, 2) liberar la sustancia química de forma controlada, 3) no generar residuos químicos tóxicos, 4) ser biocompatibles, 5) incrementar la vida útil del fármaco, 6) tener baja velocidad de degradación y 7) eliminarse completamente del organismo una vez liberado todo el fármaco.

Existen materiales que se usan como transportadores con altas eficiencias (nanopartículas poliméricas, polímeros conjugados, liposomas, micelas, dendritas, nanotubos de carbono y nanoesferas o nanocajas, poliméricas o metálicas) sin embargo, no cumplen con la mayoría los requisitos descritos anteriormente. Una nueva alternativa son las redes metal orgánicas, estos materiales pueden obtenerse mediante auto-ensamblaje de un centro metálico y un ligando orgánico, que se unen mediante enlaces de coordinación formando estructuras porosas cristalinas (Loera et al., 2019).

Las estructuras tridimensionales forman poros o cavidades que generalmente se encuentran ocupados por moléculas de solvente o ligante sin reaccionar y es en los poros en donde se puede llevar a cabo una amplia gama de procesos (Loera et al., 2012). Dada esta característica es posible realizar reacciones dentro del espacio poroso que no son posibles o no se logran en solución.

Otra de las características de las MOFs es su flexibilidad (Llewellyn et al., 2008), la cual permite un comportamiento dinámico, éste facilita las modificaciones estructurales sin perder la forma de la red. Las aplicaciones que podrían tener las MOFs van desde almacenamiento de gases (Medina et al., 2016), separación de moléculas (Celis et al., 2018), catálisis,

hasta sensores químicos. Las MOFs poseen una riqueza química y una estructura difícil de encontrar en otra clase de materiales (Gándara, 2012).

La UiO-66 o $Zr_6O_4(OH)_4(O_2C-C_6H_4-CO_2)_6nH_2O$ es un tipo de red metal orgánica de zirconio cuyo nombre se atribuye a su lugar de síntesis (Universitetet i Oslo). La estructura cúbica tridimensional se forma a partir del precursor metálico o SBU: $Zr_6O_4(OH)_4$ y el ligante ácido tereftálico (TA o BDC) (Wang et al., 2015). La unidad de construcción secundaria (SBU) posee la forma de un octaedro (como se muestra en la figura 3a en el cual los seis vértices están ocupados por iones metálicos Zr (IV) (Valenzano et al., 2011) y en cada cara triangular de la estructura octaédrica se encuentran alternadamente moléculas de -O y -OH (Cavka et al., 2008). La estructura se une mediante los átomos de oxígeno de 8 ligantes TA a una unidad octaédrica de zirconios. La MOF UiO-66 se ha estudiado en la liberación de moléculas biológicamente activas en distintos medios, en la tabla 1 se presentan los resultados más relevantes al respecto.

Se observa que la UiO-66 se ha modificado con grupos funcionales como $-NH_2$ o bien preparado como material compuesto con Fe_3O_4 . La capacidad de adsorción de molécula biológicamente activas reportada para UiO-66, depende de diversos factores como: el tipo de molécula (grupos funcionales, tamaño, polaridad, entre otros), la metodología de adsorción (por inmersión o contacto, en flujo o por síntesis in-situ), es por lo anterior que las capacidades reportadas no son comparables.

La UiO-66 que es una red metal orgánica estable y que ya se ha estudiado con otros fármacos, pero no con penicilina G potásica, el ibuprofeno se determinó como fármaco de referencia. El material se caracterizó por diversas técnicas (DRX, FT-IR, TGA, SEM y adsorción de N_2) para determinar sus propiedades fisicoquímicas y mediante espectroscopia ultravioleta visible se determinó su capacidad de adsorción y de liberación de penicilina G potásica y de ibuprofeno en diversos medios.

Metodología

Materiales

Se utilizaron reactivos de grado analítico de: $Zr(OnPr)_4$ 70%wt en 1-propanol, N,N-dimetilformamida (DMF), ácido 1,4-bencenodicarboxílico (TA) y metanol, todos marca Sigma-Aldrich. El método de encapsulamiento de la penicilina G potásica se llevó a cabo por adsorción en solución, para la cual se utilizó penicilina G potásica y etanol de la marca Sigma-Aldrich. Posteriormente, la liberación se realizó en una solución amortiguada de fosfatos, preparada a partir de los reactivos: NaCl, KCl, Na_2HPO_4 y KH_2PO_4 , del mismo proveedor.

Síntesis de UiO-66

La síntesis de la UiO-66 fue realizada mediante el método solvotermal, el cual consiste en mezclar dos disoluciones para formar una nueva mezcla, la cual se somete a temperaturas entre 80 y 250°C en un recipiente cerrado.

Este tipo de síntesis cuenta con factores determinantes como la cristalinidad y morfología del producto obtenido, así como también en el rendimiento de la síntesis. La síntesis para este estudio fue utilizando un método

Preparación del medio fisiológico

Se utilizó como medio fisiológico una solución salina amortiguadora de fosfatos con un pH de 7.4 que se preparó con las cantidades de los siguientes reactivos: NaCl: 4.03 g, KCl: 0.11 g, Na₂HPO₄: 0.58 g, KH₂PO₄: 0.11g. Los reactivos se mezclaron y se calibró la mezcla con NaOH 1M hasta llegar a un pH de 7.4.

Adsorción de penicilina G potásica

La inserción de la penicilina se llevó a cabo mediante

Tabla 1. Resumen de las investigaciones de la MOF UiO-66 con fármacos.

Material evaluado	Método de síntesis	Aportación	Fármaco/capacidad máxima de adsorción	Referencia
Fe ₃ O ₄ @UiO-66	In-situ	El material presenta buena biocompatibilidad, alta capacidad de carga de medicamentos, liberación sostenida de medicamentos y una eficacia quimioterapéutica efectiva.	Doxorrubicina/ 149.75 m ² /g	Huai <i>et al.</i> , 2016
UiO-66-NH ₂	Sonicación	La MOF NH ₂ - UiO-66 mostró una alta capacidad de adsorción y afinidad con la sal MTX (Metotrexato), con la finalidad de eliminar adsorbente del MTX en solución acuosa.	Metotrexato/ 1258 m ² /g	Aghajanzadeh <i>et al.</i> , 2017
UiO-66-NH ₂ UiO-66	-----	Adsorción de ibuprofeno y naproxeno donde se observó una mayor adsorción del ibuprofeno a comparación con el naproxeno.	Ibuprofeno (UiO-66 62.5 mg/g- (UiO-66)/21.7 mg/g (UiO-66-NH ₂) Naproxeno 33.6 mg/g (UiO-66), 9.16 mg/g (UiO-66-NH ₂):	Sun <i>et al.</i> , 2019
UiO-66	Impregnación	Encapsulamiento y liberación de fármacos, a partir de redes metal orgánicas.	Cafeína/580 m ² /g	Cunha <i>et al.</i> , 2013
UiO-66	-----	Encapsulación y liberación de Alendronato	Alendronato	Zhu <i>et al.</i> , 2014

previamente reportado por DeStefano *et al.* (2017). Se usaron como precursores: 0.63 mL de propóxido de zirconio, 12 mL de ácido acético y 21 mL de N,N dimetilformamida (DMF), la mezcla se calentó durante 2 h a 130 °C, transcurrido este tiempo la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, posteriormente se adicionaron 450 mg del ligante, ácido tereftálico (BDC). Esta nueva solución paso a una etapa de sonicación durante 30 s y finalmente se colocó en agitación durante 18 h. Al finalizar el tiempo de agitación la solución se centrifugó a 60 rpm durante 15 minutos. El material resultante se colocó en una mufla a 80 °C durante 12 h. hasta que se eliminó el solvente. Finalmente, el sólido se trituró hasta la obtención de un polvo fino para su posterior caracterización.

encapsulamiento. Inicialmente se elaboró una curva de calibración PBS-penicilina y agua-penicilina con una concentración inicial de 1000 mg/mL. A partir de la cual, se prepararon diluciones de 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 y 1000 ppm. La capacidad de adsorción se evaluó colocando 0.5 g de la MOF sintetizada en una solución de 1000 mg·L⁻¹ de penicilina G potásica. La solución se agitó por 12 h para garantizar el equilibrio donde el líquido se separó del sólido para su caracterización. La cantidad de MBA retenida en la MOF se determinó mediante la diferencia entre la concentración inicial y la concentración de penicilina en el líquido.

Liberación

En la primera etapa, se realizó la curva de calibración de penicilina G potásica para determinar la capacidad de retención de las MOF. La liberación se realizó en PBS a un pH de 7.4, para dicho procedimiento se agregaron 0.2 g de la MOF que contiene la penicilina retenida, y se tomaron alcuotas en intervalos de 5 a 10 min, para analizarse mediante UV-Vis y obtener la absorbancia. Finalmente se construyó la gráfica de liberación para su respectivo análisis. Este apartado proveerá de la información suficiente y detallada de métodos utilizados, aquellos que ya estén publicados se deben de indicar por su referencia, resaltando las modificaciones más relevantes.

Técnicas de caracterización

La UiO-66 se caracterizó empleando las técnicas de difracción de rayos-X, espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier, análisis termogravimétrico y microscopia electrónica de barrido. En la difracción de rayos-X (DRX) se empleó un equipo Phillips X-PERT equipado con ánodo de cobre ($\text{CuK}\alpha = 1.5406 \text{ \AA}$). Las muestras se analizaron a alto ángulo, en un rango de 4-50 (2θ) con un tamaño de paso de 0.02° y tiempo de paso 0.04 s. La espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR) se realizó usando un espectrofotómetro infrarrojo de la marca Perkin Elmer modelo Frontier con accesorio de reflectancia total atenuada (ATR) incorporado. Los espectros obtenidos se reportan en un intervalo de 4000 a 400 cm^{-1} . El análisis termogravimétrico (ATG) se analizó utilizando un equipo de la marca TA Instruments modelo SDT Q600. El análisis se llevó a cabo empleando un incremento de temperatura de 10°C por min hasta alcanzar la descomposición de la muestra a 800°C . La microscopia electrónica de barrido (MEB) se obtuvo con un microscopio electrónico de la marca Zeiss con un voltaje de 2.0 kV.

Resultados y discusión

Propiedades fisicoquímicas de la UiO-66

En la figura 1 se comparan los patrones de difracción de rayos X del material obtenido con el reportado para la UiO-66, con la finalidad de determinar que se obtuvo la estructura deseada. El difractograma 1a corresponde al material sintetizado, mientras que el difractograma 1b es al patrón de difracción obtenido de la base de datos de estructural de Cambridge (CSD por sus siglas en inglés) de la UiO-66, se observan picos en las mismas posiciones 2θ . Cabe mencionar que el resultado que se muestra en el difractograma del material sintetizado (Figura 1a), se le realizaron una serie de lavados por lo que se infiere que ya no contienen el disolvente dimetilformamida (DMF).

Mediante la ecuación de Debye y Scherrer se determinó que el tamaño de cristal del material sintetizado es de 40 nm. El parámetro de red de la UiO-66 obtenida es de 20.6628 \AA , que comparado con el parámetro reportado en la literatura por Cavka et al., 2008 (20.70 \AA), presenta una diferencia de 0.18 % que se considera dentro del error experimental.

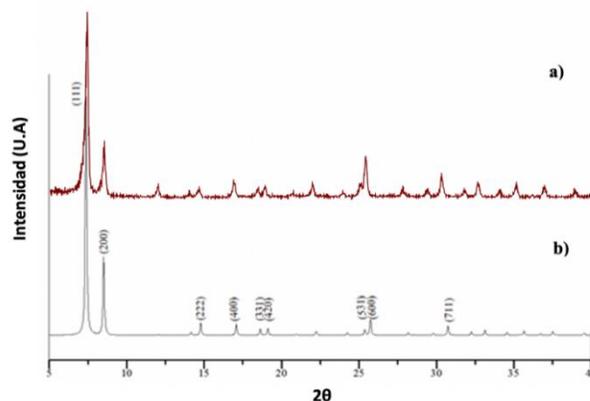


Figura 1. a) Difractograma de la UiO-66 obtenida y b) Difractograma reportado de la UiO-66.

Mediante FT-IR se analizó y se comparó los espectros obtenidos, el material sintetizado y el material con su tratamiento de lavado con metanol, con el fin de observar que la banda del DMF no esté presente en el material, como se indicó en la sección de DRX, ya que este solvente impediría la retención de la penicilina, al alojarse en los poros de la MOF. En la figura 2 se muestran los espectros de ambos materiales, en el espectro 2a se muestra el material sintetizado, mientras que el espectro 2b muestra al material lavado.

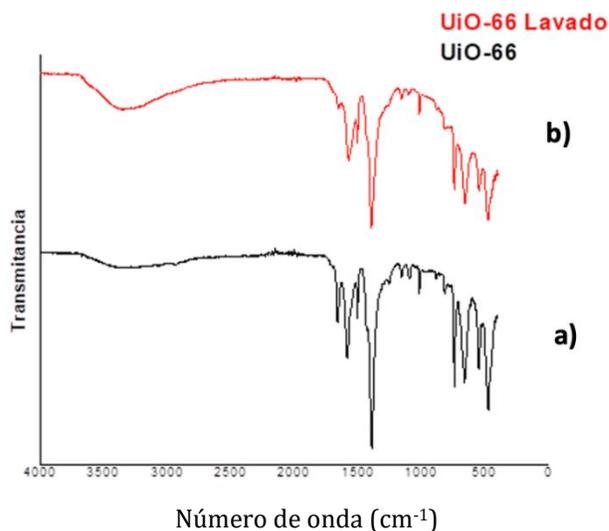


Figura 2. Espectro FT-IR de la UiO-66: a) obtenida en la síntesis, b) después del lavado con etanol.

La banda en 3400 cm^{-1} se atribuye a las vibraciones de estiramiento del enlace O-H asociada a las moléculas de agua presente en la MOF. Mientras que las bandas entre 1400 y 1500 cm^{-1} es debido a los enlaces del grupo COO- correspondiente al ligante orgánico utilizado (BDC). La banda en 1500 cm^{-1} es correspondiente al grupo aromático (C=C) que está presente en el ligante. Para la región de 800 y 750 cm^{-1} son las bandas de vibración de deformación de los enlaces O-H y C-H. Por último las bandas situadas en 540 y 650 cm^{-1} corresponden a los modos de vibración de estiramiento de los enlaces Zr-O que están presentes en la estructura. Cabe mencionar que en el espectro 2 b) la banda del DMF situada en 1680 cm^{-1} prácticamente desaparece lo que corrobora la ausencia del disolvente en el material.

En la figura 3 se presentan las micrografías de la UiO-66, como se puede apreciar la MOF tiene una morfología en forma esférica de tamaño nanométrico. En la Figura 3a, se observa que el material presenta porosidad así como aglomeraciones de nanopartículas en forma esférica, mientras que en la micrografía 3b se presenta dicho material, pero con el respectivo lavado que se le hizo con el metanol.

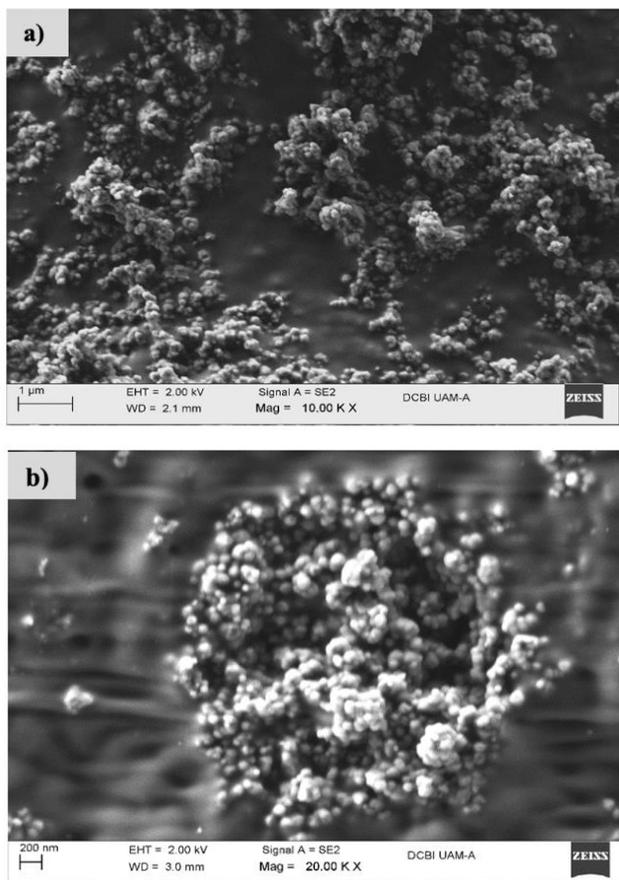


Figura 3. Micrografías de la MOF UiO-66. **a)** UiO-66 sintetizada y **b)** lavado del material con metanol.

En la figura 4 se muestra el termograma de la UiO-66, en este se identificaron los procesos de pérdida de peso del material en función de la temperatura. Se observa cuatro cambios en la pérdida de peso del material; inicialmente hay un proceso de 19 a 120 °C donde existe una pérdida de peso del 12.5% , debido a la liberación de solvente o agua retenida en los poros.

Posteriormente, hay pérdida de peso 12.75% en un intervalo de temperatura de 180 a 358 °C donde esto se atribuye a la liberación de la DMF. Para el tercer proceso se registró un cambio del 4% en un intervalo de 358 a 439 °C lo cual se asocia a la pérdida del ligante BDC. Por último, se registró una pérdida de peso del 29.6% , en un intervalo de 439 a 706 °C lo que se atribuye al colapso de la estructura, es decir indica la estabilidad térmica del material ya que a estas temperaturas se registra la descomposición del material.

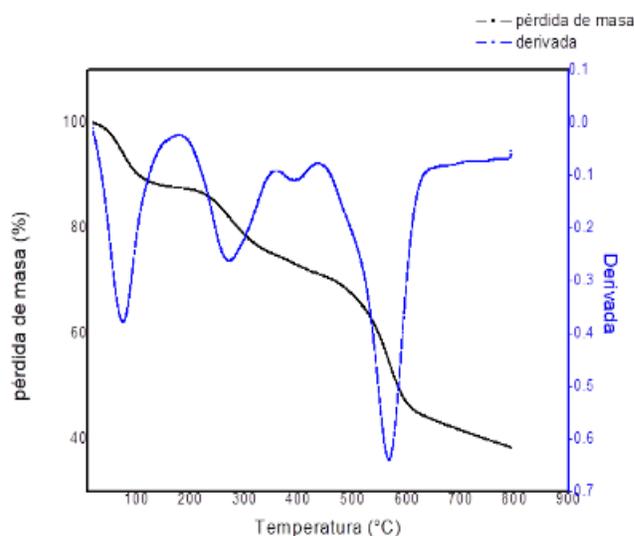


Figura 4. TGA de la MOF UiO-66.

Estabilidad de la UiO-66

La evaluación de la estabilidad de la UiO-66 fue llevada a cabo en agua desionizada (milli-Q) y en solución amortiguadora de fosfatos (pH= 7.4). En la figura 5, se comparan los difractogramas de la UiO-66 que estuvieron en contacto con agua desionizada y solución PBS, con la UiO-66 sintetizada. Se observa que la MOF mantiene su estructura y cuando se puso en contacto con agua solamente disminuye la intensidad relativa de los picos, sin embargo, siguen presentes lo que demuestra que la MOF es estable en medio acuoso. En el caso de la solución de PBS, las intensidades relativas de los picos de difracción aumentaron, es decir la UiO-66 se hace más cristalina y mantiene su estructura.

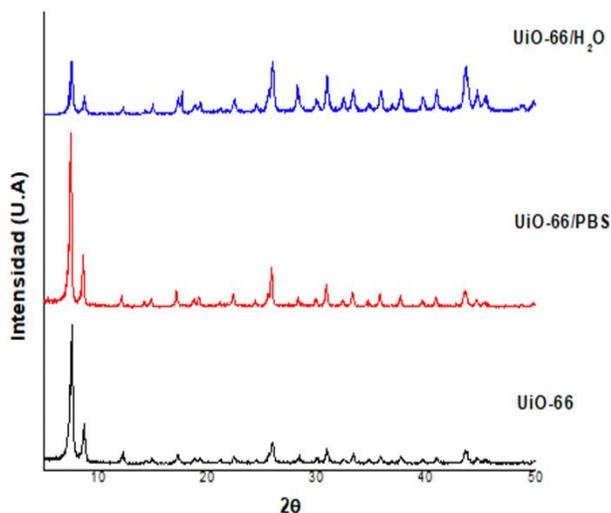


Figura 5. Patrones de DRX de UiO-66, UiO-66 en contacto con agua y UiO-66 en contacto con la solución de PBS.

Adsorción de penicilina G potásica

En la figura 6 se muestra el termograma de la UiO-66 con la incorporación de la MBA (penicilina G potásica).

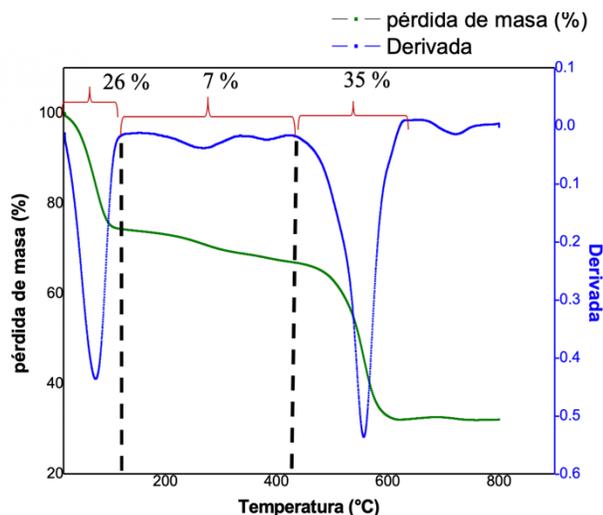


Figura 6. TGA de la MOF con penicilina G potásica.

Donde al igual que en la figura 4 existen cuatro cambios en la pérdida de peso. Inicialmente ocurre la deshidratación tanto del metanol y de agua retenidos en la MOF con una pérdida del 26%. Seguido ocurre la liberación del poco disolvente de DMF y la liberación de ligante BDC con un cambio del 7% en un intervalo de 120 a 431°C. Posteriormente ocurre la degradación del material con una pérdida del 35% hasta los 628°C. Finalmente a temperaturas mayores de 600°C hubo presencia de material inorgánico (ZrO). En esta prueba se considera que la MBA no se libera con la temperatura

antes de la destrucción de la red, por lo que existe un aumento de 5.4% de peso en la degradación, lo que incluiría a la MBA. Es importante mencionar que los porcentajes de MBA en los materiales de transporte pueden variar dependiendo del tipo de molécula, es decir tener un porcentaje bajo no implica que el material se ineficiente, lo que se busca es liberar este porcentaje de forma gradual cuando se cambie el pH, posteriormente se puede cambiar el tipo de MBA para eficientizar el proceso.

En la micrografía figura 7 se presenta material híbrido el cual contiene la MBA utilizada para esta investigación, donde se observa que comparado con las micrografías de la figura 3 se conserva la organización morfológica de las nanopartículas en forma esférica así como el aglomerado que presentan.

En cuanto al tamaño de partícula que esta reportado en la literatura para la UiO-66 está en un intervalo de 150 a 500 nm de acuerdo con DeStefano et al., 2017 y de acuerdo con las nanopartículas que se obtuvieron son de tamaños menores a comparación con lo reportado.

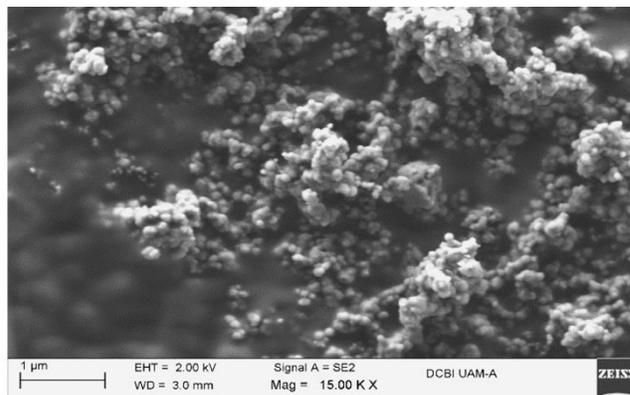


Figura 7. Micrografía del material híbrido UiO-66/P.G.P.

Liberación de penicilina G potásica

La liberación se llevó mediante la técnica de UV-vis, donde se cuantificó la cantidad liberada de la MBA durante 20 h. Cabe mencionar que la banda de absorción máxima de la P.G.P es de 264 nm utilizando como disolvente una solución amortiguadora de fosfatos (PBS). La metodología para cuantificar la liberación de la P.G.P en el equipo de UV-vis, fue mediante filtración de las diferentes alícuotas que se fueron tomando, con el objetivo de eliminar los sólidos que se mantenían suspendidos. En la figura 8 se presenta la curva de liberación y se observa que la concentración de la P.G.P fue aumentando cada vez que transcurría el tiempo. Al cabo de 20 h se observó que la liberación máxima de la MBA resultó de 35.19% de la P.G.P encapsulada.

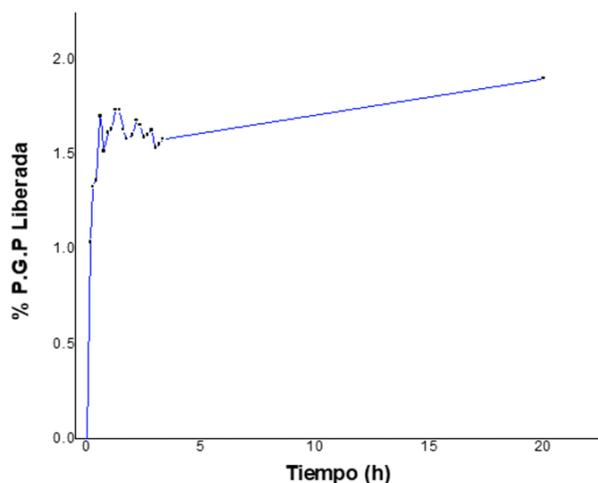


Figura 8. Curva de liberación de la P.G.P con la MOF UiO-66.

Conclusiones

Se logró sintetizar la MOF UiO-66 y se obtuvieron las propiedades fisicoquímicas mediante difracción de rayos X, espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier, análisis termogravimétrico y microscopia electrónica de barrido.

Con base a los resultados que se obtuvieron de las técnicas de caracterización anteriormente mencionadas se corroboró la obtención del material sintetizado. Obteniendo un tamaño de partícula de 40 nm, así como un parámetro de red de 20.6628 Å. Mediante ATG se llegó a determinar que la temperatura a la cual el material alcanza su degradación es pasando los 600 °C y de la misma manera ocurre cuando el material tiene integrada la MBA. Se determinó que la capacidad de retención de la MBA fue del 5.4 %, en las condiciones de estudio, cabe resaltar que el proceso de adsorción se llevó a cabo a temperatura ambiente.

Por otro lado se realizaron las pruebas de estabilidad de la UiO-66 en dos medios acuosos en agua desionizada (milli-Q) y en solución PBS (pH= 7.4), los resultados obtenidos de estas pruebas arrojan que el material es estable ya que al estar en contacto con el agua desionizada se presenta la disminución de intensidad de los picos pero este cambio no afectó su estabilidad y de la misma manera ocurre al estar en contacto con la solución de PBS por lo que este material no afecta su estructura al estar en contacto con estos dos medios acuosos. Esta prueba es determinante cuando se piensa usar un material en la dosificación de fármacos, ya que las MOF se caracterizan por no ser estables en agua, esto quiere decir que en el primer contacto con fluidos en el cuerpo liberaría completamente a la MBA.

Finalmente se realizó la liberación de la penicilina G potásica y se cuantificó cuanto se liberó de dicha MBA durante un tiempo de 20 h. Donde se fue monitoreando y observado, y a medida que transcurría el tiempo la concentración de la MBA aumentaba llegando a una liberación máxima del 35.19 % de la P.G.P encapsulada. Este resultado se establece a condiciones de pH constante y en medio acuoso, es decir la MBA se libera sin necesidad de tener una temperatura específica o condiciones de pH extremas (ácidas o básicas).

Agradecimientos

Los autores agradecen al CONACyT por los recursos otorgados mediante el proyecto de CB A1-S-31186. Así mismo J.MC agradece al CONACyT por la beca de maestría.

Referencias

- Aghajanzadeh M., Zamani M., Molavi H., Manjili K. H., Danafar H., Shojaei A., (2017), Preparation of Metal-Organic Frameworks UiO-66 for Adsorptive Removal of Methotrexate from Aqueous Solution, *J Inorg Organomet Polym.*
- Cavka J. H., Jakobsen S., Olsbye U., Guillou N., Lamberti C., Bordiga S., Lillerud K.P. (2008). A new zirconium inorganic building brick forming metal organic frameworks with exceptional stability. *Journal of the American Chemical Society*, 130(42), 13850-13851.
- Celis A.V., Loera S.S., Beltrán H.I., Álvarez Z.J.C., Garrido E., Ruiz R.R. (2018). The fungicide effect of HKUST-1 on *Aspergillus niger*, *Fusarium solani* and *Penicillium chrysogenum*. *New Journal of Chemistry*, 42(7), 5570-5579.
- Cunha D., Yahia B.M., Hall S., Miller S.R., Chevreau H., Elkaim E., Maurin G., Horcajada P., Serre C. (2013). Rationale of Drug Encapsulation and Release from Biocompatible Porous Metal-Organic Frameworks. *Chemistry of Materials*. 25, 2767-2776.
- Gándara F. (2012), Metal-Organic frameworks: nuevos materiales con espacios llenos de posibilidades, *Real Sociedad Española de Química*, 108(3), 190-196.
- Huai X.Z., Quan Z., Shao K.S., Chunshui Y., Xuejun Z., Rui J. L., Yan Y.F., (2016), Theranostic metal-organic framework core-shell composites for magnetic resonance imaging and drug delivery, *The Royal Society of Chemistry*, (7), 5294-5301.
- Loera S.S., Flores J.L., Navarrete L.A.M., Díaz de L.J.N., Beltrán H.I., (2019). Composites of Anthraquinone Dyes@HKUST-1 with Tunable Microstructuring: Experimental and Theoretical Interaction Studies. *Chemistry A European Journal*, 25, 1-15.

Loera S.S., Ruiz A.J., Flores M.J., Soto P.L. (2012) Protegiendo fármacos con nanomateriales inteligentes. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*, 5(1) 59-68.

Llewellyn P. ., Maurin, G., evic, T., Loera S.S., Rosenbach N., Serre C., Bourrelly S., Horcajada P., Filinchuk Y., Férey G. (2008). Prediction of the Conditions for Breathing of Metal Organic Framework Materials Using a Combination of X-ray Powder Diffraction, Microcalorimetry, and Molecular Simulation. *Journal of the American Chemical Society*, 130, 12808.

Medina V.D.Y., Zuniga A.B.Y., Loera S.S., Ortiz E.M., Morales, R.A.J., Carmona T.S., García M.A., Falcony C. (2016). An alkaline one-pot reaction to synthesize luminescent Eu-BTC MOF nanorods, highly pure and water-insoluble, under room conditions. *Journal of Nanoparticle Research*, 18, 352, 1-9.

Sun W., Li H., Li H., Li S., Cao X. (2019). Adsorption mechanisms of ibuprofen and naproxen to UiO-66 and UiO-66- NH₂: Batch experiment and DFT calculation. *Chemical Engineering Journal*, 360, 645-653.

Valenzano L., Civalleri B., Chavan S., Bordiga S., Nilsen M. H., Jakobsen S., ... Lamberti C. (2011). Disclosing the complex structure of UiO-66 metal organic framework: a synergic combination of experiment and theory. *Chemistry of Materials*, 23(7), 1700-1718.

Wang T.C., Bury W., Gómez-Gualdrón D.A., Vermeulen N.A., Mondloch J.E., Deria P., ... Stoddart, J. F. (2015). Ultrahigh surface area zirconium MOFs and insights into the applicability of the BET theory. *Journal of the American Chemical Society*, 137(10), 3585-3591.

Zhu X., Gu J., Wang Y., Li B., Li Y., Zhao W., Shi J. (2014). Inherent anchorages in UiO-66 nanoparticles for efficient capture of alendronate and its mediated release. *Chemical Communications*, 50(63), 8779-8782.