

Encapsulación de Ibuprofeno en la MOF de Zirconio UiO-66

Báez García Diana Laura, Loera Serna Sandra, Santana Cruz Alejandra *

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:

18/octubre/2020

Palabras clave:

MOF,
Zirconio,
ibuprofeno

Keywords:

MOF,
Zirconium,
ibuprofen

RESUMEN

En la actualidad uno de los principales problemas que enfrenta la industria farmacéutica es reducir los efectos secundarios de los fármacos, sin disminuir su eficiencia; idealmente se pretende consumir menor dosis con efecto total en la enfermedad que se desea combatir. Las redes metalorgánicas MOF por sus siglas inglés son algunos materiales con propiedades que pueden ser aprovechadas para la adsorción de fármacos. La MOF de zirconio UiO-66 es utilizada en el presente trabajo como adsorbente de ibuprofeno, la cual es sintetizada por el método no solvotérmico. La caracterización de las MOFs antes y después de la adsorción fue determinada por difracción de rayos X, espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier, análisis termogravimétrico y microscopia electrónica de barrido. Finalmente se realizó la evaluación de la liberación de ibuprofeno en un medio simulado del pH de la sangre, donde se observó una liberación gradual durante las primeras 24 h.

ABSTRACT

One of the main issues Pharmaceutical industry is currently facing is to diminish the drug side effect without affecting its efficiency; in this regard, a reduction of the amount of doses is intended to completely fulfill patient needs and medical treatments. Metalorganic frameworks (MOFs) are some of the materials that possessed useful properties for drug adsorption. Zirconium metalorganic framework UiO-66 is being used in the present work as an adsorbent for ibuprofen drug, which is synthesized by non-solvothermal method. MOFs characterization before and after adsorption was determined using X-Ray diffraction, Fourier transform infrared spectroscopy, Thermogravimetric analysis and Scanning electron microscopy. Finally, a test was carried out in order to determine ibuprofen delivery in a pH similar to the blood, in which a controlled release was observed during the first 24 h.

Introducción

La nanotecnología aplicada a la medicina ha experimentado un crecimiento sin precedentes en los últimos años, específicamente en la síntesis de nanomateriales híbridos como liberadores de fármacos. El uso de esta tecnología facilita la administración e incluso la personalización de tratamientos médicos, pues dosifica el principio activo de un fármaco en sitios específicos del cuerpo. De esta forma es posible reducir el número de tomas y minimizar los efectos secundarios de manera eficiente (Lázaro y Forgan, 2019).

En la búsqueda de estructuras estables y biocompatibles se han propuesto materiales porosos como las redes metalorgánicas de zirconio, que resultan ser una alternativa a muchas otras que no son viables debido a su composición metálica. Por tanto, se deben de elegir precursores metálicos y ligantes que no sean tóxicos al momento de degradarse.

La UiO-66 posee características notables, pues se ha demostrado que posee porosidad considerable y gran estabilidad química debido a los fuertes enlaces entre los átomos de Zr(IV) y los oxígenos del grupo carboxilato (Cavka et al., 2008). Esta MOF como matriz portadora de ibuprofeno, es un tema poco estudiado, sin embargo, los resultados reportados a la fecha han sido satisfactorios.

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo con propiedades analgésicas y antipiréticas. Sin embargo, su administración oral puede causar efectos secundarios, como irritación gastrointestinal (Bejarano, 2006).

En el presente trabajo se estudia la adsorción de ibuprofeno en la estructura de la MOF UiO-66 como potencial dosificador. De esta forma, se desarrolla una metodología para su adsorción y su liberación *in vitro*. El estudio de liberación evalúa la eficiencia del material en un medio fisiológico similar al de la sangre.

Las pruebas realizadas indican que la estructura de zirconio (UiO-66) libera de manera paulatina el ingrediente activo, por lo que esta investigación ofrece una alternativa a la liberación controlada de ibuprofeno.

Metodología

Síntesis de la MOF UiO-66

La síntesis se llevó a cabo a temperatura ambiente y modificando la relación peso del precursor metálico y el ligante (DeStefano et. al., 2017); de esta forma se obtuvo medio gramo de MOF.

Paso1: En un matraz se adicionaron 0.63 mL de $Zr(OnPr)_4$, 21 mL de N,N-dimetilformamida y 12 mL de ácido acético. La solución se calentó por 2 h a una

temperatura constante de 130°C. Después de 1 h de calentamiento se observó una coloración amarilla, característica de la síntesis, la cual se intensificó hasta dar por concluida la reacción. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente.

Paso 2: Se adicionaron 450 mg de ácido tereftálico a la solución. Posteriormente, se sonicó por 30 s y se dejó en agitación a 200 rpm por 18 h. Transcurrido este tiempo se centrifugó por 15 min (6000 rpm) para recuperar el sólido formado.

La MOF se colocó en una mufla a 80°C por 12 h para garantizar su secado. A continuación, se lavó con etanol (12 h) empleando agitación y un sistema de reflujo, con la finalidad de eliminar remanentes de reactivos y disolvente en el sólido.

Finalmente, el sólido se trituró empleando un mortero de ágata para obtener un polvo fino. Se caracterizó el material por difracción de rayos X, espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier, análisis termogravimétrico y microscopia electrónica de barrido.

Adsorción de Ibuprofeno en la MOF UiO-66

Se adsorbió el principio activo bajo las condiciones óptimas de impregnación reportadas en la literatura (Cunha et al., 2013), temperatura ambiente y presión atmosférica. Se determinó que la concentración ideal para garantizar la adsorción y el buen desempeño del material es de 5 mg de IBU·mL⁻¹ de etanol. Se prepararon 20 mL de esta solución de impregnación y se agregaron 25 mg de UiO-66. En seguida, se colocó esta solución bajo agitación por 24 h. Transcurrido este tiempo, se obtuvo el sistema UiO-66-IBU de interés. El sólido se separó del agua madre por centrifugación, misma que se recuperó para un análisis posterior.

El sistema UiO-66-IBU se dejó secar a temperatura ambiente por dos días. Después se analizó por difracción de rayos X y espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier, para analizar su cristalinidad y composición química respectivamente.

El agua madre recuperada se analizó por espectrofotometría de UV-Vis para determinar la concentración de principio activo remanente en ella ($\lambda_{max}=264$ nm empleando celda de cuarzo). De esta forma se determinó la cantidad de ibuprofeno encapsulado dentro de la MOF.

Liberación *in vitro* de ibuprofeno

La liberación de ibuprofeno se monitoreó empleando un espectrofotómetro de UV-Vis. Empleando

nanovolúmenes se determinó λ_{\max} en 220 nm para solución PBS (solución buffer de fosfatos).

En un matraz se adicionó una solución de trabajo de 20 mL de PBS, misma que se colocó dentro de una incubadora biológica a 37°C y 120 rpm. Se agregaron 20 mg del sistema UiO-66-IBU a liberar. Se tomaron alícuotas a intervalos de tiempo, reponiendo el mismo volumen con solución PBS. Las alícuotas fueron filtradas con un acrodisco de membrana 0.45 μm .

Resultados y discusión

Eficiencia de adsorción de ibuprofeno en la MOF

Para cuantificar la cantidad de ibuprofeno encapsulado se desarrolló un método analítico empleando una celda de cuarzo, figura 1. En este se determinó que existía una linealidad de los datos a una longitud de onda de 264 nm para el ibuprofeno en etanol (matriz de encapsulación).

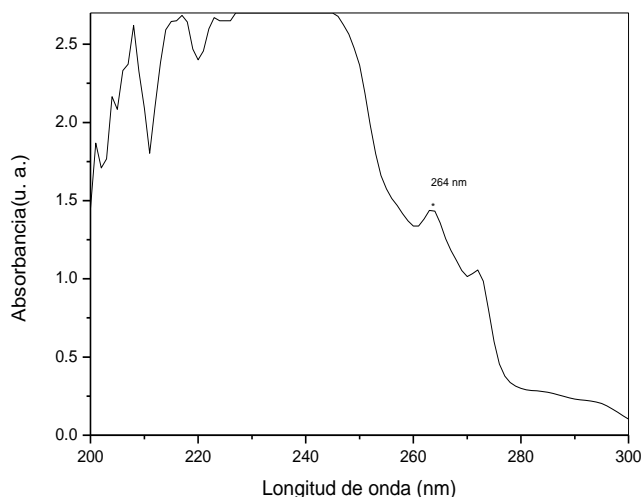


Figura 1. Encapsulación de ibuprofeno. Agua madre.

A partir de la curva de calibración se determinaron las ppm de ibuprofeno remanente en el agua madre. Por diferencia entre la concentración inicial y la residual en el agua madre, se determinó la cantidad encapsulada.

Técnica de liberación *in vitro* de ibuprofeno

La liberación *in vitro* se lleva a cabo tomando alícuotas al tiempo 0 y posteriormente cada determinado tiempo hasta 24 h. El sistema se mantiene a volumen constante y temperatura homogénea. De acuerdo con la Figura 2, durante las primeras horas ocurre la mayor liberación del analito e interés.

Por el comportamiento de la curva es posible inferir que el sistema UiO-66-IBU tiene la capacidad de dosificar de manera paulatina en el medio fisiológico simulado.

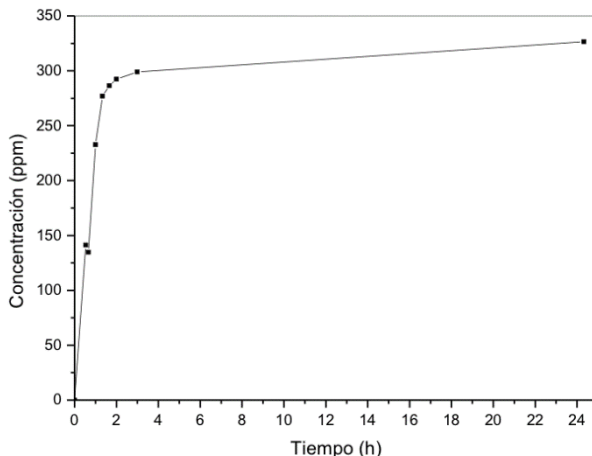


Figura 2. Curva de liberación de ibuprofeno empelando el sistema UiO-66-IBU.

Estabilidad de la MOF UiO-66

Para evaluar la cristalinidad de la MOF como sistema de liberación híbrido, se compararon los difractogramas obtenidos después de la encapsulación y liberación *in vitro*, con respecto al obtenido en la síntesis del material. Esta comparativa se muestra en la Figura 3.

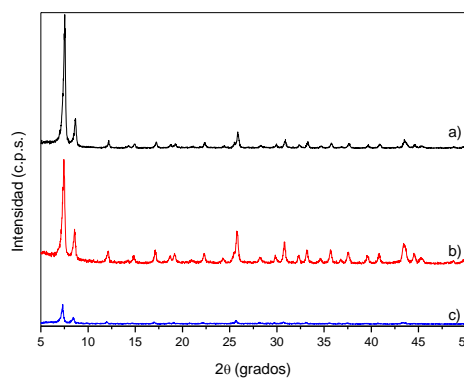


Figura 3. a) Difractograma de la MOF UiO-66 después de la síntesis, b) Difractograma del sistema de liberación UiO-66-IBU, c) Difractograma del sistema de liberación UiO-66-IBU después de la liberación.

En la figura 3 es posible observar como se conservan los picos principales tanto al encapsular (inciso b) como al liberar el principio activo (inciso c), pero es notoria la pérdida de cristalinidad después de la liberación *in vitro*. Esta pérdida es una consecuencia de someter el material a condiciones favorables para su degradación.

En un intento por comprobar la presencia del principio activo en la UiO-66, se analizó el difractograma de la Figura 3 a un ángulo bajo. Como se muestra en esta, el plano (111) (inciso b) se encuentra ligeramente

desplazado a la izquierda de la línea de referencia denotada con una línea punteada; este aumento en la distancia interplanar supone la presencia de la molécula biológicamente activa.

Este efecto se ha observado también en materiales laminares y adsorción de moléculas y cationes (Cosultchi et. al., 2005).

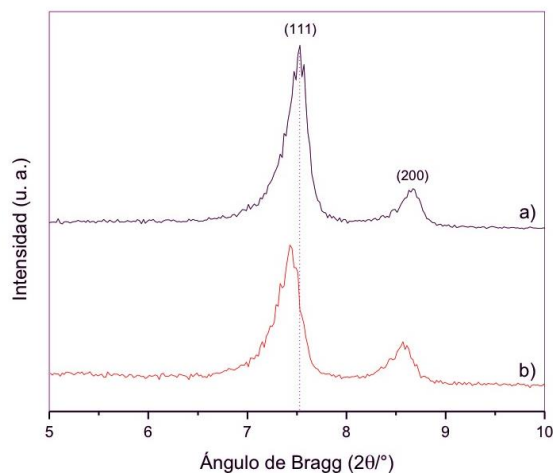


Figura 4. a) Difractograma de la MOF UiO-66 después de la síntesis (referencia), b) Difractograma del sistema de liberación UiO-66-IBU.

En cuanto a la composición química de la MOF, el análisis por espectroscopia de infrarrojo (FTIR) indica que la estructura se mantiene químicamente estable hasta la liberación de 24 h. Esto se puede corroborar en la figura 5.

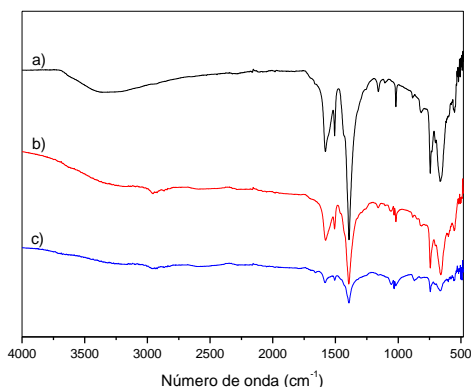


Figura 5. a) Espectro de la MOF UiO-66 después de la síntesis, b) Espectro del sistema de liberación UiO-66-IBU, c) Espectro del sistema de liberación UiO-66-IBU después de la liberación.

Las bandas de vibración y estiramiento se conservan, así mismo la zona de la huella digital.

Conclusiones

Mediante las condiciones de síntesis propuestas, es posible obtener 0.5 g de UiO-66 y una excelente cristalinidad para la aplicación que se persigue.

La metodología desarrollada en este trabajo para la cuantificación del analito de interés (ibuprofeno), posee precisión para concentraciones cercanas al límite inferior de cuantificación. Para concentraciones superiores, no se garantiza la linealidad de los datos y será necesario emplear un método o técnica diferente.

Con base en las pruebas analíticas, se determinó que el sistema UiO-66-IBU libera de manera paulatina pequeñas dosis de ibuprofeno; además, quedó demostrada la estabilidad química y cristalina de la estructura después de la adsorción y la liberación a pH de 7.4.

Se lograron los objetivos planteados, sin embargo, aún es posible mejorar la técnica de cuantificación para una liberación posterior a las 24 h.

Referencias

Bejarano P. (2006). Ibuprofeno y analgesia. *Revisión Concisa*, 5(1), 39-42.

Cavka J. H., Jakobsen S., Olsbye U., Guillou N., Lambert 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.

Cunha D., Gaudin C., Colinet I., Horcajada P., Maurin G., Serre C. (2013). Rationalization of the entrapping of bioactive molecules into a series of functionalized porous zirconium terephthalate MOFs. *Journal of Materials Chemistry B*, 1(8), 1101-1108.

Cosultchi A., Cordova I., Valenzuela M.A., Acosta D.R., Bosch P., Lara V.H. (2005). Adsorption of crude oil on Na⁺-montmorillonite. *Energy & fuels*, 19(4), 1417-1424.

DeStefano M.R., Islamoglu T., Garibay S.J., Hupp J.T., Farha O.K. (2017). Room-temperature synthesis of UiO-66 and thermal modulation of densities of defect sites. *Chemistry of Materials*, 29(3), 1357-1361.

Lazaro I.A., Forgan R.S. (2019). Application of zirconium MOFs in drug delivery and biomedicine. *Coordination Chemistry Reviews*, 380, 230-259.