

DOI: 10.24275/uama.6737.9422

**Universidad
Autónoma
Metropolitana**



Casa abierta al tiempo **Azcapotzalco**

DIVISION DE CIENCIAS BASICAS E INGENIERIA

**ADSORCIÓN DE PENICILINA G POTÁSICA EN REDES
METAL ORGÁNICAS**

Tesis que presenta:
I.Q. Jhovany Martínez Cabrera

Para obtener el grado de Maestría en Ciencias e Ingeniería de Materiales

Directoras de Tesis:

Dra. Sandra Loera Serna
Mtra. Alejandra Santana Cruz

Abril 2021

Agradecimientos

A mis asesoras la Dra. Sandra Loera Serna por el apoyo que me brindo en todo momento, siempre estuvo al pendiente de esta investigación, con las mejores vibras e intenciones que solo ella te puede brindar, por lo que estoy totalmente agradecido por su apoyo en todo momento. Y a la Mtra. Alejandra Santana Cruz por darme consejos y prepararme aún más en este proyecto de investigación, así mismo por el apoyo en el laboratorio y poder facilitarme el material y equipo durante esta investigación. Finalmente, como personas son de lo mejor ya que siempre tratan a sus alumnos con el debido respeto y teniendo una buena relación académica, sin ellas no sería posible este trabajo, gracias.

Al proyecto de CONACYT por los recursos otorgados para el proyecto de CB A1-S-31186.

A la Dra. Deyanira Ángeles Beltrán, por su colaboración y paciencia en el equipo de microscopia electrónica de barrido para obtener las micrografías utilizadas en este proyecto.

A la Dra. Yara Ramírez Quiroz por la colaboración y apoyo en el uso del equipo de espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier y poder obtener los espectros infrarrojos.

Al Dr. Hiram I. Beltrán Conde por su apoyo en el uso del equipo de análisis térmico gravimétrico y obtener los termogramas en tiempo y forma.

Al Dr. Jorge Luis Flores Moreno por el apoyo en el equipo de difracción de rayos X.

Al jurado por su tiempo brindado en la revisión de la tesis: El Dr. Ilich Argel Ibarra Alvarado, el Dr. Miguel Ángel Oliver Tolentino, la Dra. María Elba Ortiz y la Dra. Sandra Loera Serna.

Al Área de Química de Materiales de la UAM-A, por el apoyo para la realización de esta investigación.

A mis compañeros y amigos que me brindaron su apoyo y vivir esta etapa de la maestría conmigo.

A mis profesores por compartirme sus conocimientos y siempre darme consejos para ser alguien de bien en esta vida.

Dedicatoria

A mi familia, mi mamá Martha Martínez por siempre creer en mí, por no dejarme en momentos complicados que he pasado, por acompañarme y esperarme hasta el final de esta etapa de la maestría, por brindarme su cariño y amor incondicional, gracias mamá por ser parte de este momento importante en mi vida, la amo mucho y a mis hermanos Daniel y Anahí por su apoyo en todo momento, por brindarme pláticas y consejos que me han ayudado a seguir adelante y por estar siempre presente en esta etapa importante de mi vida, les agradezco bastante su confianza hacia mí, los quiero mucho.

En especial quiero agradecer a la Srta. Evelyn Alejandra Laureles Cruz, por formar y ser parte importante de mi vida personal. Donde estuvo de principio a fin en esta etapa importante para mí, brindándome su tiempo, dándome consejos, ánimos, su confianza, su cariño tan especial e incondicional, y creer en mí para seguir adelante en este camino llamado maestría, gracias por estar conmigo en todo momento. Sabes que siempre estaré agradecido contigo por lo única y especial que has sido conmigo, además siempre contarás conmigo y que lo más bonito que me ha sucedido es haber coincidido contigo en esta vida.

¡Eve Te Quiero Mucho y te Amo no lo olvides!

Resumen

Actualmente se hace énfasis en el estudio de los efectos secundarios que traen consigo el uso de los fármacos (también conocidos como moléculas biológicamente activas, MBA) en el organismo. Uno de los problemas de la mayoría de las MBA al ser ingeridas y a su vez metabolizadas, es que se desechan en una elevada concentración cuando salen del organismo y sólo una pequeña cantidad llega al sitio de acción. Debido a lo anterior se generan dos problemáticas importantes: 1) efectos tóxicos en el hígado y los riñones y 2) la contaminación de aguas subterráneas (cloacas) y mantos acuíferos. Una opción para combatir estas problemáticas es mediante el uso de materiales que trasladen la MBA al sitio de acción en el organismo y cumplan su función de manera efectiva. En este trabajo se propuso el uso de una red metal orgánica (MOF) denominada UiO-66. Las MOF son materiales porosos que son diseñados mediante la variación de metales y ligandos orgánicos, resultando estructuras con diferentes propiedades fisicoquímicas. La UiO-66 presenta propiedades de biocompatibilidad, se sintetiza a partir del ligando 1-4-bencenodicarboxílico (BDC) y zirconio en forma iónica. Las MBA de estudio fueron el ibuprofeno y la penicilina G potásica, utilizando como medio fisiológico una solución amortiguadora de fosfatos (PBS), simulando el pH de la sangre de 7.4. La UiO-66 y los sistemas UiO-66/PGP y UiO-66/IBU fueron caracterizados mediante difracción de rayos X (DRX), espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR), microscopia electrónica de barrido (MEB) y análisis térmico gravimétrico (ATG), mientras que la liberación se realizó mediante espectroscopia ultravioleta visible (UV-Vis). Mediante DRX se determinó que la UiO-66 presenta estructura cristalina, así como tamaños de cristal en orden de nanómetros. Adicionalmente, la estabilidad de la MOF en medios acuosos no se vio afectada y mantuvo su estructura cristalina. Finalmente, se comparó la cantidad retenida y la liberación en cada uno de los sistemas y se obtuvo que para UiO-66/IBU se adsorbió 173.34 mg/g y su liberación fue del 75% en 24 h, mientras que el sistema UiO-66/PGP adsorbió 35.34 mg/g y presentó una liberación del 1.9 % en 20 h. Estos resultados indican que la UiO-66 podría considerarse un sistema elegible en el transporte de MBAs, dadas sus características, sin embargo, es necesario llevar el sistema de estudio a la siguiente etapa: líneas celulares.

Abstract

Currently, emphasis is being placed on the study of the side effects that the use of drugs (also known as biologically active molecules, MBA) brings in the body. One of the problems of most MBAs when ingested and in turn metabolized, is that they are discarded in a high concentration when they leave the body and only a small amount reaches the site of action. Due to the above, two important problems are generated: 1) toxic effects on the liver and kidneys and 2) contamination of groundwater (sewers) and aquifers. One option to combat these problems is through the use of materials that transfer the MBA to the site of action in the body and fulfill its function effectively. In this work, the use of a metal organic framework (MOF) called UiO-66 was proposed. MOFs are porous materials that are designed by varying metals and organic ligands, resulting in structures with different physicochemical properties. UiO-66 has biocompatibility properties, it is synthesized from 1-4-benzenedicarboxylic ligand (BDC) and zirconium in ionic form. The study MBAs were ibuprofen and potassium penicillin G, using a phosphate buffer solution (PBS) as a physiological medium, simulating the pH of the blood of 7.4. UiO-66 and UiO-66/PGP and UiO-66/IBU systems were characterized by powder X-ray diffraction (PXRD), Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR), scanning electron microscopy (SEM) and thermogravimetric analysis (TGA), while the release was carried out by ultraviolet visible spectroscopy (UV-Vis). Using PXRD, it was determined that UiO-66 has a crystalline structure, as well as crystal sizes in the order of nanometers. Additionally, the stability of MOF in aqueous media was not affected and its crystalline structure was maintained. Finally, the retained amount and the release in each of the systems were compared and it was obtained that for UiO-66/IBU, 173.34 mg/g was adsorbed and its release was 75 % in 24 h, while the UiO-66 / system PGP adsorbed 35.34 mg/g and presented a release of 1.9 % in 20 h. These results indicate that UiO-66 could be considered an eligible system in the transport of MBAs, given its characteristics, however, it is necessary to take the study system to the following stage: cell lines.

Índice

Resumen	4
Abstract.....	5
Introducción.....	12
Capítulo 1.	13
Marco teórico.....	13
1.1. Moléculas biológicamente activas	13
1.2. Penicilina.....	14
1.3. Penicilina G potásica.....	15
1.4. Ibuprofeno.....	16
1.5. Vías de administración.....	17
1.6. Redes metal orgánicas.....	18
1.7. MOF UiO-66.....	18
1.8. UiO-66 como transportador de MBA	20
1.9. Técnicas de caracterización	22
1.9.1. Difracción de rayos X	22
1.9.2. Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR).....	23
1.9.3. Microscopia electrónica de barrido (MEB).....	24
1.9.4. Análisis térmico gravimétrico (ATG)	24
1.9.5. Espectroscopia UV-Visible.....	25
Capítulo 2.	25
Justificación, hipótesis y objetivos	25
2.1. Justificación.....	25
2.2. Hipótesis	26
2.3. Objetivos.....	26

General.....	26
Específicos	26
Capítulo 3.	27
Procedimiento experimental.....	27
3.1. Materiales.....	27
3.1.1. Reactivos	27
3.2. Técnicas de caracterización	27
3.3. Síntesis de UiO-66.....	28
3.4. Preparación del medio fisiológico	29
3.5. Adsorción de IBU	30
3.6. Adsorción de PGP.....	30
3.7. Liberación de MBA	30
Capítulo 4.	31
Caracterización de la UiO-66	31
4.1 Análisis estructural	31
4.1.1. Tamaño de cristal	32
4.1.2. Parámetro de red.....	33
4.2. Grupos funcionales	34
4.3. Análisis morfológico.....	36
4.4. Estabilidad térmica.....	37
4.5 Estabilidad en medios acuosos.....	38
4.5.1. Parámetros cristalográficos.....	39
Capítulo 5.	40
Adsorción y liberación del ibuprofeno	40
5.1. Análisis estructural.....	40

5.2. Grupos funcionales	41
5.3 Estabilidad térmica.....	43
5.4. Adsorción de ibuprofeno.....	44
5.5. Liberación de IBU.....	46
5.5.1. Grupos funcionales	48
Capítulo 6.	49
Adsorción y liberación de Penicilina G Potásica.....	49
6.1. Análisis estructural.....	49
6.2. Grupos funcionales	52
6.3. Análisis morfológico.....	53
6.4. Estabilidad térmica.....	54
6.5. Adsorción de penicilina G potásica	55
6.6. Liberación de PGP.....	56
Capítulo 7.	58
Comparación de la adsorción de IBU vs. PGP	58
Conclusiones.....	61
Referencias	62
ANEXO 1. Cálculos para ibuprofeno.....	71
ANEXO 2. Cálculos correspondientes a la PGP	73

Índice de Figuras

Figura 1. Estructura química de la penicilina.....	15
Figura 2. Estructura química de penicilina G potásica.....	15
Figura 3. Estructura molecular del ibuprofeno (Merk, S.A. de C.V.)	17
Figura 4. a) Unidad de construcción secundaria $Zr_6O_4(OH)_4$ [DeStefano et al. 2017], b) coordinación de átomos de oxígeno de 8 ligantes TA y el precursor metálico $[Zr_6O_4(OH)_4]$ [Cavka et al., 2008] y c) comparación de las dimensiones de TA y de las estructuras tetraédrica y octaédrica (izquierda a derecha) que forman la red UiO-66 [Chavan et al., 2011].	19
Figura 5. Difracción de rayos X por medio de un cristal [Skoog et al, 2018].....	22
Figura 6. Tipos de vibraciones moleculares [skoog et al., 2018].	23
.....	23
Figura 7. Termograma de algunos materiales poliméricos comunes [skoog et al., 2018]. .	24
Figura 8. Montaje del sistema para la síntesis de la UiO-66.	29
Figura 9. Patrones de DRX: a) UiO-66 y b) UiO-66 reportado de la literatura.	32
Figura 10. Espectros de FT-IR a) UiO-66, b) UiO-66 lavado.	35
Figura 11. Micrograffías de la MOF. a) UiO-66 y b) UiO-66 lavado.	36
Figura 12. Termograma de la MOF UiO-66.....	37
Figura 13. Patrones de DRX de UiO-66, UiO-66 en contacto con agua y UiO-66 en contacto con la solución de PBS.	38
Figura 14. Patrones de DRX, a) UiO-66 y b) sistema UiO-66/IBU.....	41
Figura 16. Reducción del parámetro de red.....	42
Figura 15. Espectros FT-IR a) UiO-66 y b) sistema UiO-66/IBU.	42
Figura 17. Termograma del sistema UiO-66/IBU.....	44
Figura 18. Espectro UV-Vis del ibuprofeno.....	45
Figura 19. Curva de liberación de ibuprofeno del sistema UiO-66/IBU.....	46

Figura 20. Esquema de representación de adsorción del ibuprofeno en la UiO-66.	47
Figura 21. Espectros FT-IR a) UiO-66, b) sistema UiO-66/IBU y c) sistema UiO-66/IBU posterior a la liberación.	48
Figura 22. Patrones de DRX del material. a) UiO-66 y b) sistema UiO-66/PGP.	50
Figura 23. Esquema de representación de adsorción de la PGP en la UiO-66.....	51
Figura 24. Espectros FT-IR. a) sistema UiO-66/PGP y b) UiO-66.....	52
Figura 25. Micrografía del sistema UiO-66/PGP.	53
Figura 26. Termograma del sistema UiO-66/ PGP.....	54
Figura 27. Espectro de UV-vis de la PGP.	55
Figura 28. Curva de liberación del sistema UiO-66/PGP.....	56

Índice de tablas

Tabla 1. Resumen de las investigaciones de la MOF UiO-66 con fármacos.	21
Tabla 2. Tamaño de cristal y parámetro de red de los medios de contacto de la UiO-66. ...	39
Tabla 3. Datos de liberación de la concentración de IBU.	46
Tabla 4. Tamaño de cristal de UiO-66 y UiO-66/PGP usando diferentes planos cristalográficos.....	51
Tabla 5. Relación de intensidades de los espectros FT-IR UiO-66 y el sistema UiO-66/PGP.	53
Tabla 6. Datos de liberación de la concentración de PGP.....	57
Tabla 7. Características y comparación de la adsorción de IBU vs PGP.	58
Tabla 8. Comparación de resultados reportados del sistema UiO-66/IBU.....	59

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 las problemáticas planteadas es mediante el uso de materiales acarreadores o transportadores de estas MBA. 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. Es por esto que en este proyecto se propone usar un tipo de materiales híbridos denominados redes metal orgánicas (MOFs por sus siglas en inglés *metal organic frameworks*) de zirconio (UiO-66), para evaluar su posible uso en la adsorción y liberación de fármacos (ibuprofeno y penicilina G potásica), este sistema se caracteriza por su estabilidad en medios acuosos. La caracterización de la MOF antes y después de la adsorción fue determinante para establecer la correlación entre las propiedades fisicoquímicas y su capacidad de adsorción, por lo que se realizaron estudios detallados de difracción de rayos (DRX), espectroscopia de transmisión de infrarrojo con transformada de Fourier (FT-IR), análisis térmico gravimétrico (ATG) y microscopia electrónica de barrido (MEB), mientras que la capacidad de adsorción y de liberación de las MBA se determinó mediante UV-Vis.

Capítulo 1

Marco teórico

En esta sección se detallan los estudios realizados en los sistemas de estudio y una descripción de las MBA.

1.1. Moléculas biológicamente activas

Un fármaco se define como una sustancia química también conocida como molécula biológicamente activa, la cual proviene de una fuente natural o artificial [Claramunt *et al.*, 2015]. Para fines de esta tesis el término fármaco fue reemplazado por las siglas MBA, debido a que es una manera de identificar a una molécula biológicamente activa.

Al ingerir una MBA se tiene un efecto terapéutico y este dependerá de la vía de administración, siendo la principal y más común la vía oral, donde la MBA se deposita en la sangre. La vía de administración oral es la más recomendada debido al bajo costo en la producción de fármacos, además de esta manera se evita el uso de métodos dolorosos con agujas. Sin embargo, se tienen desventajas al ser ingeridas vía oral, por ejemplo, algunas MBA deben protegerse con alguna cubierta entérica que se hidroliza en la porción del intestino a un pH alcalino lo cual evita que resistan al pH estomacal [Mosquera & Galdos, 2005]. Adicionalmente, se requiere del consumo de repetidas dosis con el fin de mantener una concentración terapéutica dentro del cuerpo humano ya que algunas MBA presentan periodos de vida cortos antes de biodegradarse, esto es debido a las condiciones fisiológicas del mismo cuerpo [Ghori & Conway, 2015].

El consumo excesivo de las MBA provoca efectos adversos en el organismo ya que su degradación en ocasiones genera productos (metabolitos) que llegan a tener efectos tóxicos en órganos como hígado y riñones. Adicionalmente, la ingesta indiscriminada genera la excreta de altas concentraciones lo que provoca contaminación de agua como mantos acuíferos, debido a esto se han estudiado alternativas en el campo de la nanotecnología con el objetivo principal de poder transportar y proteger la MBA para que cumplan su función y liberarse de manera óptima en el sitio de acción.

1.2. Penicilina

La penicilina es un antibiótico ampliamente utilizado en el tratamiento de diversas infecciones generadas por bacterias. La estructura de la penicilina esta descrita en la Figura 1, el nombre de esta molécula es ácido 4-tio-1-azabicyclo (3.2.0) heptano-2-carboxílico, 3,3-dimetil-7-oxo-6-((fenilacetil) amino)- (2S-(2alfa, 5alfa, 6beta)) y se deriva del ácido 6-aminopenicilánico. Su descubrimiento en 1928 le valió el premio Nobel de medicina a Sir Alexander Fleming. “En la ceremonia de entrega del premio Nobel en 1945, Fleming estableció que no habría problema de toxicidad con la nueva medicina y que en realidad el peligro radicaba en la subdosificación, ya que era fácil generar microorganismos resistentes en el laboratorio exponiéndolos a bajas concentraciones que no tenían efecto bactericida. La indicación de Fleming en ese momento fue -si vas a usar penicilina usa la cantidad suficiente- [Fleming, 1947], desde 1947 se publicó en México que la administración de la penicilina por personas carentes de los conocimientos técnicos necesarios podría llevar al desarrollo de cepas resistentes y de difícil eliminación originadas por la subdosificación” [Autoría editorial, 1947]. El uso de penicilina es extenso debido a que ataca infecciones generadas por bacterias Gram negativas y Gram positivas. Sin embargo, las recomendaciones internacionales, al igual que las realizadas en 1945 son, no aumentar las dosis para evitar una mayor concentración y con ello mayores efectos al organismo, además de la resistencia bacteriana. En México y otros países se asocia la tasa de mortalidad con el descubrimiento y el uso de la penicilina. En 20 años posteriores a su descubrimiento la tasa de mortalidad disminuyo a 11.8 muertes por cada mil [Aguilar, 2015].

A pesar de su enorme impacto en el desarrollo de la sociedad, como muchas otras moléculas biológicamente activas, los efectos secundarios pueden ser leves como: dolor de cabeza, dolor abdominal, mareo, dolor de articulaciones, entre otros; o bien, severos, como: desmayo, convulsiones, dificultad para respirar, alergias, etc. [Aguilar, 2015] Sin embargo, la alergia es el efecto adverso más importante. Ésta se puede presentar desde erupciones cutáneas hasta shock anafiláctico, nefritis intersticial, encefalopatía, trastornos gastrointestinales entre otros [Patiño, 2006].

Otro dato a considerar de la penicilina, es que se clasifica dentro de la categoría B de riesgo de embarazo, es decir, la experiencia en el trato con humanos con la penicilina durante el embarazo no arroja evidencia positiva de efectos adversos en el feto. Además, aun no hay estudios recientes donde muestren de manera concluyente que los efectos nocivos de la penicilina sobre el feto puedan ser excluidos. Entre los efectos adversos que la penicilina puede causar se encuentran diarrea, candidiasis o erupción en la piel de los lactantes. Sin embargo, el riesgo potencial para el bebé, incluyendo el riesgo de interrupción de lactancia materna se debe de considerar en comparación con el beneficio potencial de la madre [Shaw, 1996].

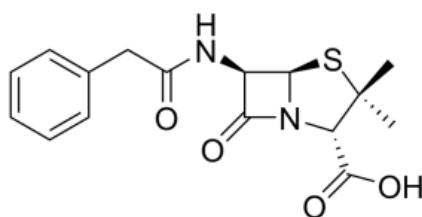


Figura 1. Estructura química de la penicilina.

1.3. Penicilina G potásica

La penicilina G potásica (P.G.P) es una variación de las penicilinas, cuya estructura se presenta en la Figura 2. Este compuesto tiene un peso molecular de $372.5 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ y se considera el primer antibiótico descubierto por un humano que se utiliza para tratar enfermedades bacterianas [Peterson *et al.*, 2012]. Es uno de los antibióticos más utilizados en el tratamiento de infecciones [Brown *et al.*, 2006] y sin embargo durante la administración de este compuesto una gran parte es eliminada por el organismo y llega a los recursos hídricos a través de los efluentes de las plantas de tratamiento de aguas residuales [Balcioğlu & Ötker, 2004].

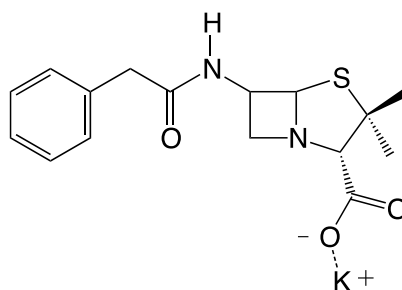


Figura 2. Estructura química de penicilina G potásica.

1.4. Ibuprofeno

El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) el cual contiene fuertes propiedades analgésicas y antipiréticas. Tiene como rango de dosis terapéuticas la mínima es de 400 hasta 1200 mg/día y una máxima de 2400 a 3200 mg/día en población humana. En la Figura 3 se muestra la estructura del ibuprofeno, la cual se trata de una estructura quiral no esterooidal que posee carácter hidrofóbico.

Es un fármaco que tiene una gran eficacia en las afecciones que presenta el ser humano tales como migraña, cefalea, fiebre, cólicos, afecciones reumáticas inflamatorias, odontología, dolor postquirúrgico, entre otras. Existen estudios más avanzados sobre la aplicación de este fármaco y uno de ellos es en el tratamiento para el acné debido a sus propiedades antiinflamatorias, además un estudio en la universidad de Harvard asegura que las personas que ingieren ibuprofeno tienen un 38% de menor riesgo de padecer Parkinson o Alzheimer [Navarro M.A. *et al.*, 2015].

El ibuprofeno es soluble en agua, además de que puede emplearse ya sea en forma pura o en sales (arginato y lisinato de ibuprofeno) lo cual mejora su solubilidad y perfil farmacocinético. En su forma pura se presenta por vía oral donde la absorción es rápida y casi completa, siendo su biodisponibilidad mayor al 80% [Rainsford K.D. *et al.*, 2009]. La administración junto con alimentos reduce la velocidad de absorción, pero no la cantidad total absorbida. Mientras que por vía rectal su absorción es más lenta e irregular.

Una de las acciones moderadas que genera el ibuprofeno al ser ingerido es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de las ciclooxigenasas COX-1 y COX-2, las cuales son isoenzimas. La COX-1 produce en forma constante tejidos, protege la mucosa gástrica, controla el flujo sanguíneo renal, funciones en la homeostasis, respuesta inmune y pulmonar. Por su parte la COX-2 es inducida por procesos inflamatorios, daño local, citoquinas, endotoxinas y factores de crecimiento. Estas dos isoenzimas mantienen un equilibrio fisiológico [Oscanoa E.T.J., 2015].

Finalmente, el ibuprofeno presenta un riesgo bajo de inducir síntomas gastrointestinales, cardiovasculares y renales a comparación de otros AINE (naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, entre otros), esto es debido a la combinación de sus

propiedades farmacocinéticas, así como la moderada inhibición de las isoenzimas COX-1 y COX-2 [Barrios *et al.*, 2019].

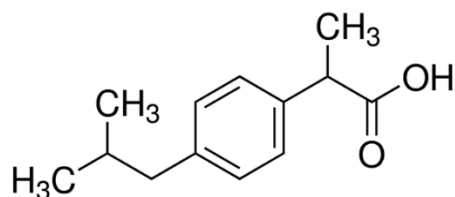


Figura 3. Estructura molecular del ibuprofeno (Merk, S.A. de C.V.)

1.5. Vías de administración

Las vías de administración de las MBA pueden ser: orales, intravenosas, intramusculares, subcutáneas, sublinguales, rectales, oculares, nasales, mediante inhalación, tópicas o transdérmicas. Como ya se mencionó, el suministro oral es la vía más conveniente, segura y menos costosa, sin embargo, algunas penicilinas no pueden ser suministrados mediante esta vía, debido a que se digieren y se eliminan sin adsorberse. Cuando una penicilina es suministrada vía oral, comienza a absorberse en el tracto gastrointestinal, pasando por el tubo digestivo hasta el esófago, donde se fragmenta en pequeñas partículas. Posteriormente llega hasta el estómago donde comienza la absorción, la cual se lleva a cabo principalmente en el intestino, una vez adsorbida a nivel de la circulación sanguínea, la penicilina se propaga a través del cuerpo y penetra diferentes tejidos [Loera *et al.*, 2012].

Mientras que para el ibuprofeno el suministro se efectúa mediante vía oral con rápido inicio de acción. Cabe mencionar que los alimentos reducen la velocidad de absorción mas no la cantidad absorbida y que solo el 99% de ibuprofeno se une fuertemente a la albumina. El ibuprofeno tiene una vida media de eliminación de 1 a 8 horas lo cual favorece su bajo potencial tóxico [Barrios *et al.*, 2019]. Sin embargo, la vía de administración oral, aumenta considerablemente sus efectos negativos, sobre todo los síntomas gastrointestinales, cardiovasculares y renales.

1.6. Redes metal orgánicas

Entre los materiales transportadores de MBA se encuentran las redes metal orgánicas, que además fueron elegidas vehículos en el desarrollo de esta tesis. Las redes metal orgánicas también conocidas como MOF por sus siglas en inglés Metal Organic Frameworks, son materiales que poseen estructuras cristalinas [López *et al.*, 2012]. Las redes metal orgánicas 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 variaciones del tipo de centros metálicos, así como de los ligandos generan una inmensa diversidad estructural, obteniéndose diferentes sistemas como son de 1D, 2D, y 3D y con características intrínsecas específicas para cada sistema [Gangu *et al.*, 2017]. 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]. En la siguiente sección se describen las características estructurales y las propiedades de la MOF seleccionada para el desarrollo de este proyecto.

1.7. MOF UiO-66

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) y que se reportó por primera vez en 2008 [Cavka *et al.*, 2008]. 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 4a 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. La estructura se une mediante los átomos de oxígeno (Figura 4b) de 8 ligantes TA a una unidad octaédrica de zirconios. El grupo espacial de la UiO-66 es Fm-3m, su fórmula $Zr_{24}O_{120}C_{192}H_{96}$ y el volumen de celda de 8870.3 \AA^3 [Cavka et al., 2008].

El empaquetamiento de la estructura es de tipo FCC (cúbica centrada en las caras), la cual dependiendo del precursor metálico puede alcanzar un volumen de poro de $0.48 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ ($ZrCl_4$) y $0.56 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ ($Zr(\text{OnPr})$). En cuanto al área específica, es posible alcanzar un valor de $1307 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ al emplear un modulador de reacción [Tulig & Walton, 2014]. En la Figura 4c se muestra el tamaño de las cavidades tetraédricas y octaédricas que conforman la red UiO-66 (7.5 \AA y 12 \AA respectivamente), la entrada a estas cavidades es a través de ventanas triangulares microporosas dentro del intervalo de 5 a 7 \AA .

Los métodos reportados para la síntesis de UiO-66 son: solvotérmico, asistido por sonicación y mecanoquímico. La primera síntesis reportada de esta red se llevó a cabo mediante agitación a $120 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 h , empleando DMF para disolver el $ZrCl_4$ [Cavka et al., 2008]. Trabajos posteriores reportan también el uso de $Zr(\text{OnPr})$ como precursor metálico de zirconio [Tulig & Walton, 2014], una reducción del tiempo de síntesis al emplear sonicación previa al calentamiento [Katz et al., 2013] y una mejora en la cristalinidad de la estructura al adicionar ácido acético como modulador de reacción [Shearer et al., 2016].

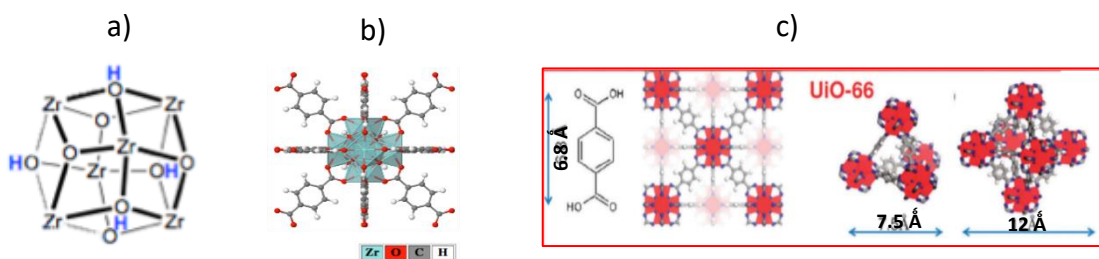


Figura 4. a) Unidad de construcción secundaria $Zr_6O_4(OH)_4$ [DeStefano et al. 2017], b) coordinación de átomos de oxígeno de 8 ligantes TA y el precursor metálico $[Zr_6O_4(OH)_4]$ [Cavka et al., 2008] y c) comparación de las dimensiones de TA y de las estructuras tetraédrica y octaédrica (izquierda a derecha) que forman la red UiO-66 [Chavan et al., 2011].

Un avance importante en la síntesis de esta MOF es la metodología reportada a temperatura ambiente por DeStefano *et al.* (2017), en donde se obtuvo un sólido de cristalinidad comparable al nanomaterial obtenido a altas temperaturas mediante otras metodologías.

Una desventaja de cualquiera de las técnicas anteriores es la dificultad de obtener un gramo de UiO-66; en este caso, la síntesis mecanoquímica es una alternativa puesto que reduce la temperatura de síntesis a 45 °C y es posible obtener más de un gramo de MOF [Užarević *et al.*, 2016].

1.8. UiO-66 como transportador de MBA

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.

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
Fe₃O₄@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/ 663 mg/g	Huai <i>et al.</i> , 2016
UiO-66-NH₂ UiO-66	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 (MTX)/ 392.22 mg/g (UiO-66-NH ₂) Metotrexato (MTX)/ 382.86 mg/g (Uio-66)	Aghajanzadeh <i>et al.</i> , 2017
UiO-66-NH₂ UiO-66	-----	Adsorción de ibuprofeno y naproxeno donde se observó una mayor adsorción del ibuprofeno a comparación con el naproxeno, durante las primeras dos horas, de un total de 10 h.	Ibuprofeno 107 mg/g (UiO-66) 45 mg/g (UiO-66-NH ₂) Naproxeno 75 mg/g (UiO-66), 37.5 mg/g (UiO-66-NH ₂)	Sun <i>et al.</i> , 2019
UiO-66 MIL-100	Impregnación	Encapsulamiento y liberación de productos biocompatibles en redes metal orgánicas.	Cafeína 500 mg/g	Cunha <i>et al.</i> , 2013

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, ATG y MEB) 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.

1.9. Técnicas de caracterización

1.9.1. Difracción de rayos X

La difracción de rayos X (DRX), consiste en incidir un haz de electrones sobre la muestra, donde estos chocan con los átomos del material y provocan la difracción. Los patrones de difracción se obtienen por las emisiones captadas por un detector del equipo. Los patrones de difracción son huellas dactilares de cada material. Principalmente, son de utilidad para identificar compuestos cristalinos y los parámetros cristalográficos de cada material [Skoog *et al.*, 2018].

De acuerdo con el estudio realizado por W. L. Bragg en 1912 sobre la difracción de rayos X por medio de cristales, Figura 5. Donde un haz de radiación impacta o choca contra la superficie del cristal a un ángulo θ ; existe una consecuencia de la interacción con los átomos localizados en O, P y R, por lo que la distancia se denominará de acuerdo a la ecuación 1.

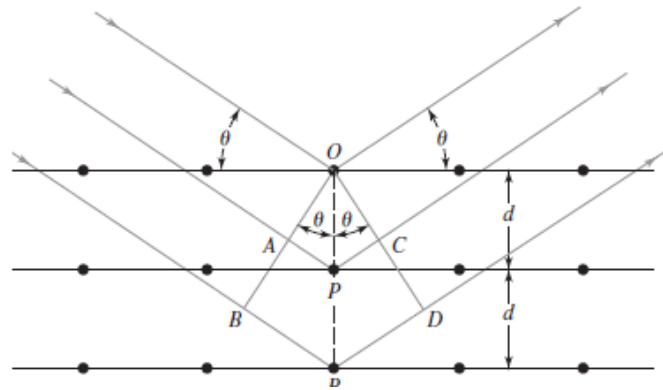


Figura 5. Difracción de rayos X por medio de un cristal [Skoog *et al.*, 2018].

$$AP = PC = n\lambda \quad \text{ecuación 1}$$

Donde n es un número entero, la radiación difundida está en fase en OCD, y el cristal aparentará reflejar la radiación X, dicho lo anterior queda expresado en la ecuación 2.

$$AP = PC = d\text{sen}\theta \quad \text{ecuación 2}$$

Donde d es la distancia interplanar del cristal y las condiciones para que se tenga interferencia constructiva del haz a un ángulo θ quedara expresado a partir de la ecuación 3 denominada la Ley de Bragg [Skoog *et al.*, 2018]. Así, los patrones de DRX de los cristales ofrecen una representación de la red del cristal.

$$n\lambda = 2d \operatorname{sen}\theta \quad \text{ecuación 3}$$

1.9.2. Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)

Esta técnica consiste en incidir un haz de luz infrarrojo sobre una muestra, donde las moléculas tienden a vibrar debido a la radiación del haz de luz, emitiendo señales que son detectadas y se obtiene un espectro con el cual se podrán identificar los grupos funcionales presentes en la muestra. [Skoog *et al.*, 2018].

Existen varias categorías de vibraciones entre ellas: de estiramiento y de flexión. Donde en una vibración de estiramiento hay un cambio en la distancia interatómica a lo largo del eje del enlace entre dos átomos. Mientras que las vibraciones de flexión se caracterizan por un cambio en el ángulo entre dos enlaces y estos son de cuatro tipos: tijereteo, balanceo, aleteo y torsión. Si una molécula contiene más de dos átomos es posible que presente los tipos de vibraciones ya mencionadas. En la Figura 6 se muestran diferentes modos de vibración moleculares.

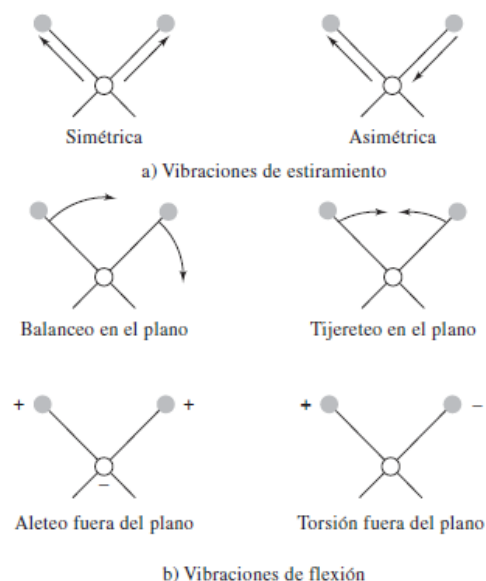


Figura 6. Tipos de vibraciones moleculares [skoog *et al.*, 2018].

1.9.3. Microscopia electrónica de barrido (MEB)

La microscopia electrónica de barrido es una técnica que consiste en realizar un barrido sobre la superficie de una muestra mediante un haz de electrones. Estos electrones son provenientes de un filamento de tungsteno que pasan a través de una columna con vacío. La señal emitida es detectada para obtener imágenes de alta resolución (micrografías) de la morfología de la superficie de la muestra [Ipohorski, & Bozzano].

En el proceso de barrido se producen diferentes tipos de señales desde la superficie, donde se incluyen los electrones retrodispersados, secundarios y Auger, así mismos fotones debidos a la fluorescencia de rayos X y otros fotones de diversas energías. Los instrumentos para microscopia electrónica de barrido los electrones retrodispersados y secundarios se detectan y son los que se utilizan para la construcción de la imagen que arroja el equipo [Skoog et al., 2018].

1.9.4. Análisis térmico gravimétrico (ATG)

Esta técnica consiste en realizar un análisis sobre la pérdida de peso de la muestra en función del incremento de la temperatura mediante una atmósfera controlada. La información que proporciona esta técnica son termogramas donde se identifica la descomposición, así como la estabilidad térmica del material. [Skoog *et al.*, 2018].

El resultado de un análisis termogravimétrico arroja datos de cambio de masa con respecto a la temperatura o un tiempo. Por lo tanto, un termograma representa gráficamente las variaciones porcentuales de la masa [Rodríguez *et al.*, 2012]. En la Figura 7 se muestra un termograma típico de algunos materiales sometidos a un análisis de ATG.

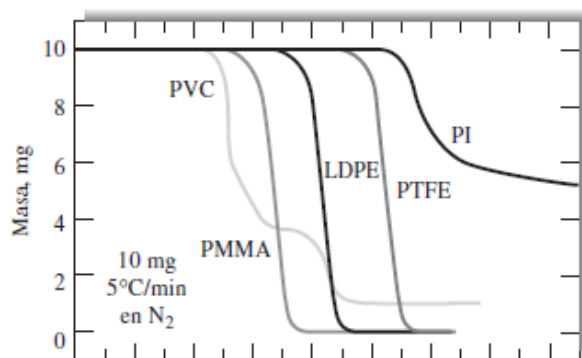


Figura 7. Termograma de algunos materiales poliméricos comunes [Skoog *et al.*, 2018].

1.9.5. Espectroscopia UV-Visible

Esta técnica se basa en el proceso de la capacidad de moléculas que absorben la radiación ultravioleta-visible (comprendida entre 160 y 780 nm). La absorción de esta radiación es el resultado de la excitación de los electrones de enlace de las moléculas y debido a este resultado los picos de absorción se pueden correlacionar con distintos tipos de enlace presentes en el compuesto. Dicho lo anterior, la espectroscopia UV-Vis se utiliza para la identificar grupos funcionales presentes en una molécula y las bandas que presenta un espectro UV-vis son anchas de acuerdo a la superposición de transiciones vibracionales y electrónicas, Sin embargo, sus aplicaciones principales es la determinación cuantitativa de compuestos que implican grupos absorbentes. [Skoog *et al.*, 2018].

Capítulo 2

Justificación, hipótesis y objetivos

2.1. Justificación

En la actualidad la ingesta indiscriminada de antibióticos ha generado resistencia y es necesario aumentar la concentración, las dosis o simplemente recurrir a fármacos cuyos efectos secundarios en el organismo son más adversos. Por esta razón, es posible usar materiales que protejan a las moléculas biológicamente activas, para que lleguen al sitio de acción y posteriormente puedan liberarse de forma gradual, lo que reduciría dichos efectos secundarios.

En este sentido la MOF de Zr es un sistema liberador biocompatible y biodegradable, cuyos centros metálicos a bajas concentraciones generan beneficios a la salud. Las MOF poseen la capacidad para encapsular y liberar las moléculas biológicamente activas, debido a que cuentan con sitios de adsorción, una estructura flexible y son capaces de adsorber moléculas de mayor tamaño.

2.2. Hipótesis

La adsorción de penicilina G potásica y de ibuprofeno en el sistema UiO-66 reducirá los efectos secundarios, ya que las moléculas se liberarán gradualmente cuando entren en contacto con el medio fisiológico. Los ciclos de adsorción liberación están determinados por la estabilidad de la MOF en los medios, en este sentido si la MOF genera enlaces químicos con la penicilina G potásica y el ibuprofeno, estos no se liberarán por acción del medio, y si se generan interacciones Van de Waals será más viable la liberación.

2.3. Objetivos

General

Comparar la capacidad de adsorción y de liberación de ibuprofeno y penicilina G potásica usando la red metal orgánica UiO-66.

Específicos

- Sintetizar la red metal orgánica: UiO-66 a partir del ligante ácido 1,4-benzenodicarboxílico (BDC) usando solventes de baja toxicidad.
- Caracterizar las propiedades fisicoquímicas de la MOF sintetizada mediante: difracción de rayos (DRX), espectroscopia de transmisión de infrarrojo con transformada de Fourier (FT-IR), microscopia electrónica de barrido (MEB) y análisis térmico gravimétrico (ATG).
- Evaluar la estabilidad de la MOF en agua desionizada (mili-Q) y en una solución fisiológica.
- Sintetizar los sistemas híbridos a base de UiO-66 con ibuprofeno y penicilina G potásica.
- Evaluar la capacidad de adsorción de ibuprofeno y penicilina G potásica de la MOF.
- Determinar la capacidad de liberación de ibuprofeno y penicilina G potásica a pH de 7.4, simulando condiciones fisiológicas.

Capítulo 3

Procedimiento experimental

3.1. Materiales

3.1.1. Reactivos

En el desarrollo de este proyecto se utilizaron reactivos de grado analítico como: $Zr(OnPr)_4$ 70 %wt en 1-propanol, N,N-dimetilformamida (DMF), ácido 1,4-bencenodicarboxílico (BDC) y metanol, todos de la marca Sigma-Aldrich. El método de encapsulamiento de la penicilina G potásica e ibuprofeno se llevó a cabo por adsorción en solución, para la cual se utilizó penicilina G potásica, ibuprofeno 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.

3.2. Técnicas de caracterización

Difracción de rayos X (DRX)

Los patrones de difracción se obtuvieron mediante un difractómetro de polvos acoplado a un tubo de cobre con el cual se generaron los rayos X. La radiación $K\alpha$ (45 kV, 40 mA y $\lambda=1.5406 \text{ \AA}$) fue empleada mediante un monocromador con velocidad de barrido de $0.11^\circ \cdot s^{-1}$ y finalmente empleando un intervalo de 5 a 50° en 2θ . La marca del equipo es Philips con modelo X'PERT PRO.

Espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR)

Los espectros se obtuvieron mediante un espectrómetro, utilizando la técnica de ATR (reflectancia difusa atenuada). El intervalo espectral empleado fue de $4000-400 \text{ cm}^{-1}$ con una resolución de 4 cm^{-1} a temperatura ambiente. La marca del equipo es Bruker y modelo Tensor-27.

Microscopia electrónica de barrido (MEB)

Las micrografías obtenidas fueron mediante un microscopio electrónico de barrido de marca Carl Zeiss modelo Supra 55VP acoplado con una sonda de análisis elemental.

Análisis térmico gravimétrico (ATG)

Las condiciones del equipo para la obtención de los termogramas fueron en una atmósfera de N₂ con una rampa de calentamiento de 5°C·min⁻¹ y con un intervalo de calentamiento desde temperatura ambiente hasta los 800°C. El modelo del equipo empleado fue TGA Q500 de la marca TA Instruments, USA

Espectroscopia UV-Visible

Los espectros de absorción de la penicilina G potásica e ibuprofeno fueron obtenidos mediante un espectrofotómetro UV-visible NanoDrop OneC, las longitudes de onda programada en equipo fue 264 nm para IBU y 257 nm para la PGP estudiadas en este proyecto.

3.3. Síntesis de UiO-66

La síntesis de la UiO-66 fue realizada mediante el método solvotermal previamente reportado por DeStefano et. al (2017), el cual consistió 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. A continuación, se describe la síntesis que se llevó a cabo de la MOF.

En un matraz esférico de tres bocas (50 mL) se agregaron los siguientes precursores: 0.63 mL de propóxido de zirconio, 12 mL de ácido acético y 21 mL de DMF, enseguida el matraz se colocó en un sistema que se muestra en la Figura 8, esta solución se calentó durante 2 h hasta llegar a una temperatura de 130 °C, donde al término de la primer 1 h se observó una coloración amarilla particular de esta síntesis, al cabo de las dos horas el color amarillo se notó con mayor intensidad dando por hecho la terminación de la reacción.

Se desmontó el sistema donde estaba colocado el matraz y la solución se transfirió a un vaso de precipitados (50 mL) donde se dejó enfriar a temperatura ambiente (15 min. aproximadamente), posteriormente se adicionaron 450 mg del ligante, BDC. Esta nueva solución pasó 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, cabe mencionar que se centrifugó dos veces con el fin de obtener una mayor cantidad de sólido, y este se depositó en un crisol donde posteriormente se colocó en una mufla a 80 °C durante 12 h, a estas condiciones se aseguró su total secado. Finalmente, el sólido se trituró hasta la obtención de un polvo fino y blanco con la ayuda de un mortero de ágata, donde dicho polvo fue caracterizado por las diferentes técnicas ya mencionadas en este estudio.



Figura 8. Montaje del sistema para la síntesis de la UiO-66.

3.4 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: 0.11 g.

Los reactivos se agregaron a un matraz Erlenmeyer de 1 L, donde se aforó con agua descarbonatada a 500 mL y se colocó en agitación dicha solución. Finalmente se calibró el potenciómetro con las soluciones buffer de pH: 4, 7 y 10, para posteriormente agregar gota a gota con una solución preparada de NaOH 1M hasta llegar a un pH de 7.4.

3.5. Adsorción de IBU

El proceso de adsorción se realizó mediante la adición de 0.5 g de la MOF en 20 mL de una disolución que contenía 10 000 mg·L⁻¹ de IBU. Inicialmente se elaboró una curva de calibración PBS-MBA partiendo de la concentración inicial de la MBA de 10000 mg·L⁻¹. A partir de esta solución se prepararon estándares de 20, 40, 60, 100, 120, 140, 180, 200 y 240 ppm. La solución se agitó por 12 h y se separó el líquido 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 MBA en el líquido.

3.6. Adsorción de PGP

La inserción de la penicilina se llevó a cabo mediante encapsulamiento. Inicialmente se elaboró una curva de calibración PBS-MBA con una concentración inicial de 1000 mg·L⁻¹. A partir de la cual, se prepararon diluciones de 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 y 1000 mg·L⁻¹. La capacidad de adsorción se evaluó colocando 0.5 g de la MOF en 20 mL de una disolución 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 MBA en el líquido.

3.7. Liberación de MBA

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 MBA retenida, y se tomaron alícuotas en intervalos de 10 min, para analizarse mediante UV-Vis y obtener la absorbancia. Finalmente se construyó la gráfica de liberación para su respectivo análisis.

Capítulo 4

Caracterización de la UiO-66

A continuación, se presentan los resultados de caracterización obtenidos de la síntesis de la MOF UiO-66 de acuerdo con las metodologías descritas anteriormente.

4.1 Análisis estructural

En la Figura 9 se comparan los patrones de difracción de rayos X con la finalidad de determinar que se obtuvo la estructura de la MOF UiO-66. El difractograma 9a corresponde al material sintetizado, mientras que el difractograma 9b corresponde al patrón de difracción obtenido de la base de datos de estructuras de Cambridge (CSD por sus siglas en inglés) de la UiO-66 [Cavka *et al.*, 2008], se observan picos en las mismas posiciones 2θ , lo que corrobora la obtención del material deseado. Cabe mencionar que el resultado que se muestra en el difractograma del material sintetizado (Figura 9a), se le realizaron una serie de lavados por lo que se infiere que ya no contienen el disolvente DMF o moléculas de ligante orgánico que pudieran quedar sin reaccionar. El difractograma del material sintetizado se presenta con ligero ruido de fondo que se atribuye a la pérdida de cristalinidad debida a los lavados mencionados. Sin embargo, el material prevalece y por lo tanto se continuó con las pruebas de adsorción de las MBA en esta estructura. Adicionalmente, se determinaron parámetros cristalográficos a partir del patrón de difracción, lo cuales se describen en las siguientes secciones.

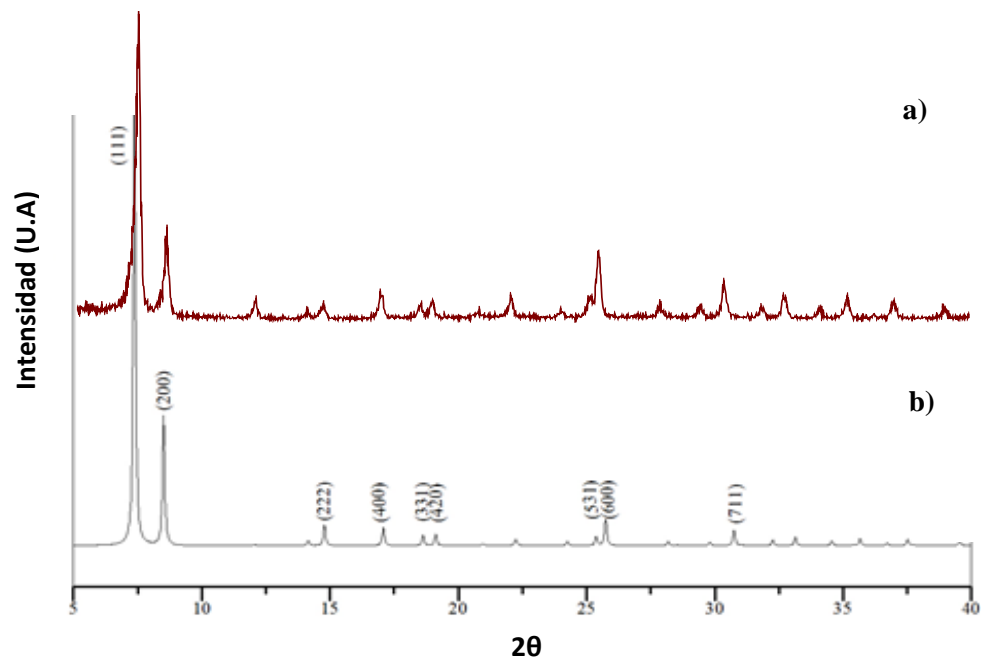


Figura 9. Patrones de DRX: a) UiO-66 y b) UiO-66 reportado de la literatura.

4.1.1. Tamaño de cristal

El tamaño de cristal se determinó utilizando la ecuación de Debye y Scherrer ecuación 4.

$$D = \frac{(k)(\lambda)}{(\beta \cos \theta)} \quad \text{ecuación 4}$$

Donde D denota el tamaño de cristal, k es la constante de Scherrer equivalente a 0.9, λ es la longitud de onda del cátodo emisor que este caso fue de cobre y tiene un valor de 1.5406 Å, β es el ancho del pico de difracción en radianes y θ es el ángulo máximo del pico de difracción.

Usando el plano (111) del difractograma experimental se determinó que el tamaño de cristal resultó de 25.63 nm.

La síntesis de la UiO-66 se ha reportado numerosas veces mediante diferentes metodologías, por ejemplo, usando ácido fluorhídrico, lo que llevó a la formación de cristalitos con morfología octaédrica y cúbica y un tamaño de 5 a 10 μm [Han Y. *et al.*, 2015]. En la mayoría de las aplicaciones es deseable tener partículas pequeñas lo que permite una fácil difusión de

las especies a través de los poros del MOF. Una reducción de tamaño hasta el rango submicrométrico allana el camino hacia las aplicaciones de la nanotecnología. En 2012, Abid y sus colaboradores [Abid *et al.*, 2012] obtuvieron cristales de 50 nm adicionando a la mezcla reacción de la formación de la MOF hidróxido de amonio. Carne-Sánchez y col. [Carné S.A. *et al.*, 2013] reportaron una síntesis de partículas muy pequeños de UiO-66 (aproximadamente 36 nm) usando un método de secado por atomización. Tai y colaboradores [Tai S. *et al.*, 2016] prepararon UiO-66 de tamaño de 20 nm modulando el tiempo de residencia en un reactor de flujo continuo. Dado que no proporcionaron el rendimiento, los cristales pequeños podrían ser el resultado de un proceso de cristalización parcial. Por su parte, Taddei y colaboradores reportaron una síntesis donde modularon el tamaño de la UiO-66 entre 10 y 125 nm, la síntesis se llevó a cabo empleando soluciones que contenían al precursor de zirconio, ácido acético y agua como aditivos, envejecidas durante diferentes tiempos antes de la introducción del ligante orgánico y calentando a 120 °C durante 24 h. Con un tiempo de envejecimiento más prolongado, el tamaño de los cristales del producto final disminuyó [Taddei *et al.*, 2016]. Las principales diferencias de la síntesis reportada para la UiO-66 con la realizada en este proyecto fueron: no se usó un tiempo de envejecimiento, la temperatura máxima de síntesis fue de 130 °C, no se usó una base como aditivo y se utilizó ultrasonido. En consecuencia, fue posible obtener un material cristalino en condiciones de síntesis que requieren menos energía, menos reactivos, menor tiempo y cuyo tamaño de cristal se encuentra en lo deseable para aplicaciones de adsorción.

4.1.2. Parámetro de red

El parámetro de red se determinó utilizando los índices de Miller del plano (600) con un ángulo ubicado en 25.84° en 2 θ . El cálculo fue mediante la Ley de Bragg (ecuación 5).

$$n\lambda = 2d \sin \theta \quad \text{ecuación 5}$$

Donde n es un número entero, θ es el ángulo entre el haz de incidencia y los planos de dispersión, d es la distancia interplanar y λ es la longitud de onda característica del cátodo emisor. Despejando la distancia interplanar d , la expresión matemática queda expresada en la forma de la ecuación 6.

$$d = \frac{n\lambda}{2 \sin \theta} \quad \text{ecuación 6}$$

Teniendo como resultado de la distancia interplanar 3.4438 Å, y como dato sobre la UiO-66 se sabe que presenta una estructura cristalina cúbica como se describió en los antecedentes, por lo tanto, se determinó el parámetro de red con la distancia interplanar calculada, utilizando la ecuación 7.

$$a = d(h^2 + k^2 + l^2)^{1/2} \quad \text{ecuación 7}$$

El parámetro de red resultante fue de 20.66 Å para la UiO-66, que comparado con el parámetro reportado por Cavka *et al.*, 2008 de 20.70 Å y determinando el error este presenta una diferencia de 0.18 %; el cual se considera dentro del rango del error experimental. A pesar de que la síntesis que reportan estos autores se realizó a una temperatura de 120 °C durante 24 h y la que se llevó a cabo en este proyecto fue a 130 °C y 12 h, el uso de ultrasonido durante 30 s, permitió la formación de la MOF como se mostró en el patrón de DRX y el parámetro de red no presentó una diferencia significativa.

4.2. Grupos funcionales

La espectroscopia FT-IR se realizó para determinar la presencia de grupos funcionales característicos de la UiO-66 y los espectros se comparan en la Figura 10. Los espectros obtenidos permiten corroborar la presencia o ausencia de la banda de vibración atribuida a la DMF, se espera que no esté presente en el material, ya que como se indicó en la sección de DRX no se observaron picos adicionales y el parámetro de red no sufrió modificaciones respecto a lo reportado. En este sentido, la presencia de DMF impediría la retención de la MBA, al alojarse en los poros de la MOF, además de que la DMF se asocia con daño hepático [Cirla *et al.*, 1984; Fiorito *et al.*, 1997] y no sería recomendable en la aplicación que se busca en este proyecto. La Figura 10a corresponde al espectro del material sintetizado, mientras que la Figura 10b es correspondiente al espectro del material lavado.

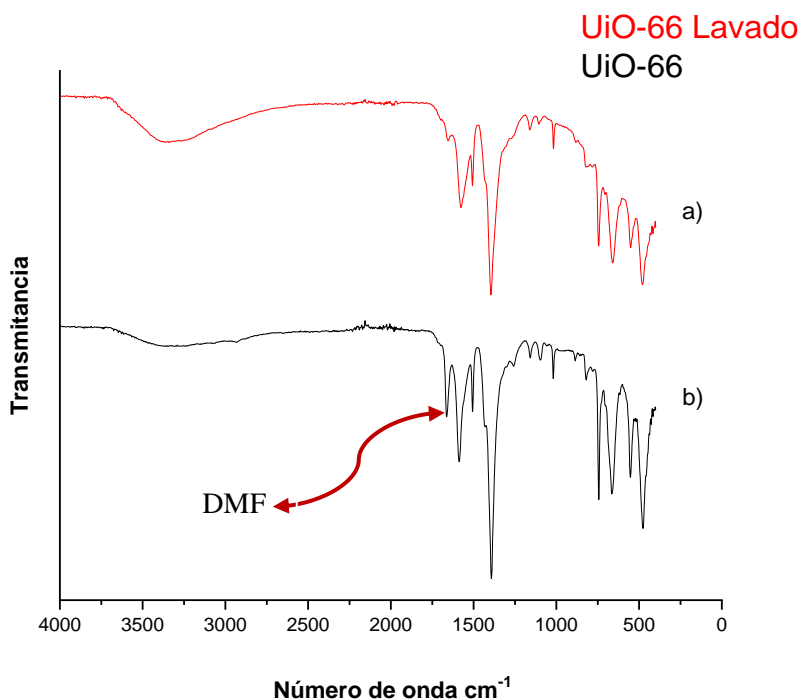


Figura 10. Espectros de FT-IR a) UiO-66, b) UiO-66 lavado.

La banda en 3400 cm^{-1} está asociada a las vibraciones de estiramiento del enlace -OH donde evidencia la presencia de moléculas de solvente principalmente agua en los poros de la MOF. Mientras que las bandas entre 1400 y 1500 cm^{-1} son debidas a los a las vibraciones de los enlaces del grupo COO- correspondiente al ligante utilizado (BDC). La banda en 1500 cm^{-1} es correspondiente al grupo aromático (C=C) que está presente en el ligante. En la región de 800 y 750 cm^{-1} se encuentran las bandas de vibración de deformación de los enlaces -OH y C-H . Por ultimo 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 [Colthup, N. B., 1950]. Cabe mencionar que en el espectro del inciso b) la banda del DMF situada en 1680 cm^{-1} desaparece lo que corrobora la ausencia del disolvente en el material.

4.3. Análisis morfológico

La morfología de la UiO-66 se determinó mediante microscopía electrónica de barrido, donde se midió el tamaño de partícula y se estableció la aglomeración del material. En la Figura 11 se presentan las micrografías de las nanopartículas sintetizadas, con morfología definida en forma esférica. Este tipo de forma de partícula se ha observado en síntesis previas [Taddei *et al.*, 2016] aunque también se pueden presentar formas cúbicas u octaédricas [Han Y. *et al.*, 2015]. Adicionalmente, en la Figura 11a se observa que el material presenta porosidad, así como aglomeraciones de nanopartículas; mientras que en la micrografía 11b se presenta dicho material posterior al lavado con metanol, se observa que en los dos casos se conserva la tanto la organización morfológica de las nanopartículas en forma esférica, así como el aglomerado que presentan. Sin embargo, existe una diferencia entre el tamaño de partícula de la MOF antes y después del lavado, el tamaño de partícula del material original fue de 152.60 nm, mientras que el tamaño de partícula de la MOF lavada fue de 123.98 nm, la disminución es de esperarse debido al desgaste natural del proceso de lavado. En la literatura se reporta que el tamaño de partícula esperado para la MOF está entre 150 a 500 nm [DeStefano *et al.*, 2017], sin embargo, este valor no puede generalizarse ya que depende de factores como: tiempo de síntesis, temperatura, presión, composición, energía del sistema, etc. Incluso se esperarían la modificación de la aglomeración observada con el tiempo y frecuencia del ultrasonido utilizado, empero este parámetro no formó parte de este estudio.

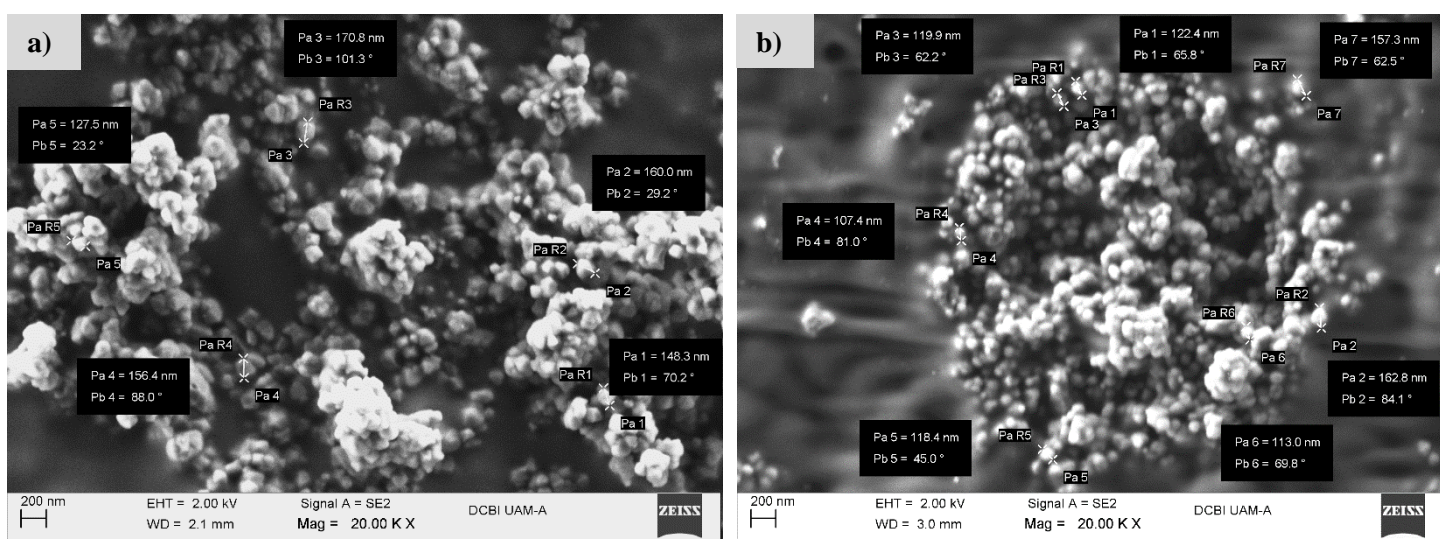


Figura 11. Micrografías de la MOF. a) UiO-66 y b) UiO-66 lavado.

4.4. Estabilidad térmica

Los procesos de pérdida de peso del material en función de la temperatura para establecer la estabilidad térmica de la UiO-66 se muestran en el termograma de la Figura 12. En dicho termograma se observan cuatro cambios drásticos en la pérdida de peso del material, inicialmente hay un proceso que comienza en 19 °C y termina en 120 °C donde existe una pérdida de peso del 12.5 %, este proceso se atribuye 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 solvente usado inicialmente en la síntesis de la MOF y a moléculas de agua que se encuentran coordinadas con los centros metálicos [Aghajanzadeh M. *et al.*, 2017]. 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 700 °C lo que se atribuye al colapso de la estructura [Cavka *et al.*, 2008], es decir indica la estabilidad térmica del material ya que a estas temperaturas se registra la descomposición del material.

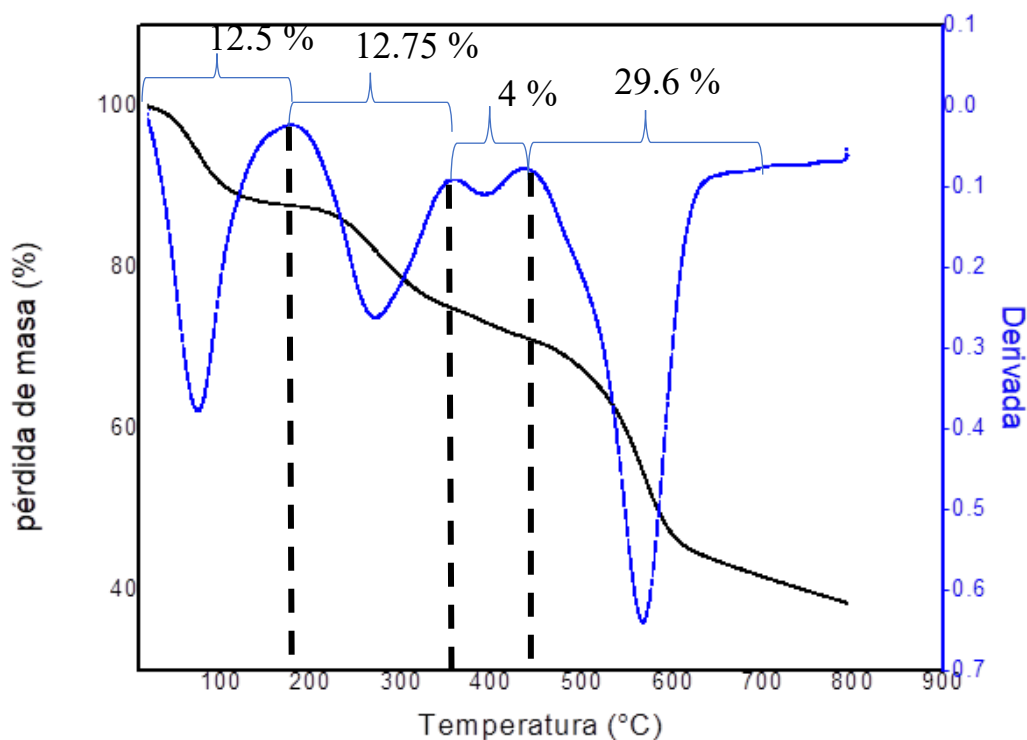


Figura 12. Termograma de la MOF UiO-66.

4.5 Estabilidad en medios acuosos

La evaluación de la estabilidad de la UiO-66 fue llevada a cabo en agua desionizada (milli-Q) y en solución amortiguadora de fosfatos (PBS) con un pH= 7.4, como se describió en la sección de metodología. En la Figura 13, se comparan los difractogramas de la UiO-66 que estuvieron en contacto con agua desionizada y solución PBS, con la UiO-66 original. Se observa que la MOF mantiene su estructura cuando se pone en contacto con agua, porque los picos de difracción se mantienen y solamente disminuye la intensidad relativa de los mismos debido a la pérdida de cristalinidad del material. En el caso de la solución de PBS, las intensidades relativas de los picos de difracción aumentaron, es decir la UiO-66 mantiene su estructura y se hace más cristalina, cambiando el tamaño de cristal, lo que se corrobora en la siguiente sección. Este resultado no se observa comúnmente en los materiales, ya que el contacto con medios acuosos generalmente desgasta un material, lo que aumenta la posibilidad de bajar la cristalinidad, pero en esta estructura se observa que los iones presentes en la solución fisiológica, cambian el ambiente químico, favoreciendo el aumento de la cristalinidad del material.

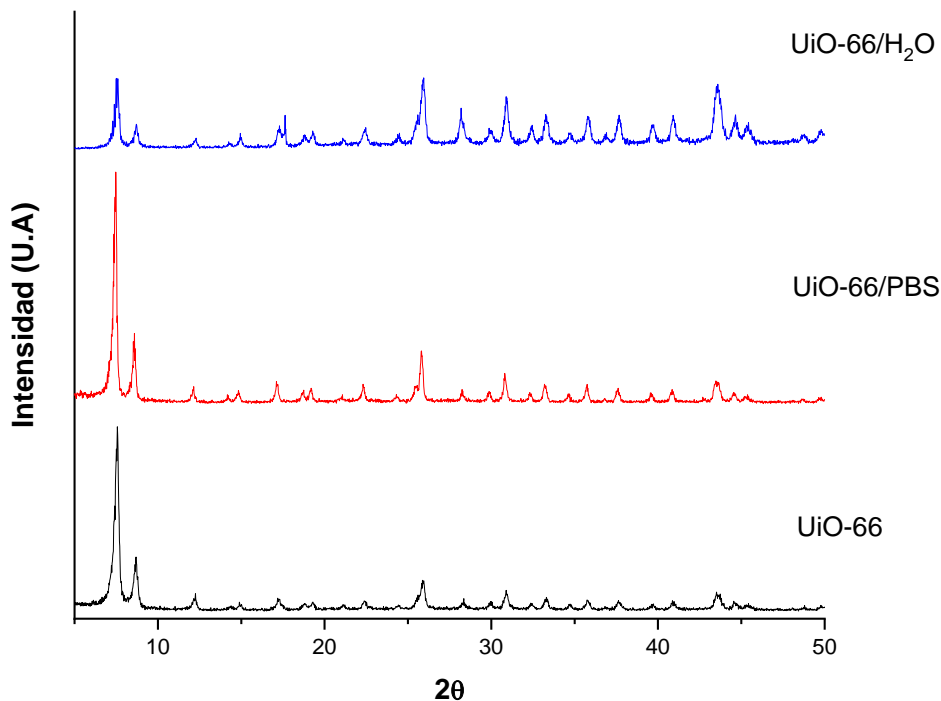


Figura 13. Patrones de DRX de UiO-66, UiO-66 en contacto con agua y UiO-66 en contacto con la solución de PBS.

4.5.1. Parámetros cristalográficos

A continuación, se presentan los resultados de la determinación del tamaño de cristal y del parámetro de red (Tabla 2) del material sintetizado que estuvo en contacto en los dos medios acuosos. El tamaño de cristal se calculó usando la ecuación 1 (Debye-Scherrer) del apartado 4.1.1 y el parámetro de red fue determinado a partir de la Ley de Bragg (ecuación 2) y las ecuaciones 3 y 4 del apartado 4.1.2. El plano usado fue nuevamente en (600) y los parámetros de red obtenidos fueron de 20.62 Å para agua y 20.68 Å para PBS. En la MOF original se tenía un parámetro de 20.66 Å, estos valores son muy cercanos lo que demuestra que no se modifica la estructura como se describió en la sección anterior.

En tanto que el tamaño de cristal de la MOF si se modifica como era de esperarse dado el análisis cualitativo realizado a los patrones de difracción. El valor del tamaño de cristal de la MOF que estuvo en contacto con agua fue de 23.01 nm, la que estuvo en contacto con PBS fue de 27.19, mientras que la MOF original tenía un valor de 25.63 nm. En efecto, este resultado corrobora el aumento en la cristalinidad del material que se puso en contacto con PBS.

Tabla 2. Tamaño de cristal y parámetro de red de los medios de contacto de la UiO-66.

Medio de contacto	Tamaño de cristal (nm) $D = \frac{(k)(\lambda)}{\beta \cos\theta}$	Ley de Bragg $d = \frac{(n)(\lambda)}{2 \sin\theta}$	Parámetro de red (Å) $a = d(h^2 + k^2 + l^2)^{1/2}$
Solución PBS	27.19	3.4490	20.68
Agua desionizada	23.01	3.4360	20.62

A partir de las pruebas de estabilidad en los medios fue posible corroborar que la MOF es persistente y puede ser empleada en aplicaciones biológicas que incluyan medios de cultivos iónicos o agua. Cabe destacar que mediante esta metodología se corroboró que no sólo se mantiene la estructura, sino que además el material se vuelve más cristalino cuando está en

presencia de iones. Esta observación se ha reportado con anterioridad cuando la UiO-66 se pone en contacto con líquidos iónicos (LI). En particular Joly *et al.* (2019) encontraron que cuando la síntesis de la UiO-66 se realiza en presencia de LI hidrófilos la cristalización se favorecía, mientras que con LI hidrófobos la síntesis no conduce a la cristalización de la estructura. En este trabajo el PBS es una solución acuosa que contiene una serie de iones como se explicó en la metodología, la presencia de agua es esencial en la preparación del medio.

Capítulo 5

Adsorción y liberación del ibuprofeno

En este capítulo se abordará la caracterización fisicoquímica de la UiO-66 posterior a la adsorción de ibuprofeno, así como las pruebas de UV-Vis para la determinación de la capacidad de adsorción y de liberación de IBU.

5.1. Análisis estructural

En la Figura 14 se comparan los picos (111) y (200) de los patrones de difracción de rayos X de la UiO-66 sintetizada y la UiO-66 posterior a la adsorción de IBU. Se observa un corrimiento del pico hacia ángulos de Bragg menores cuando se incorpora la MBA a la MOF, donde inicialmente el material se encontraba en un ángulo de 7.5 y el corrimiento fue entre 7.3 y 7.4 en 2θ . Para cuantificar dicho corrimiento se calculó el parámetro de red, a partir de la Ley de Bragg (sección 4.1.2.) con el plano (111), obtenido un parámetro de red de 20.54 Å, que comparando con el parámetro de red de la MOF original fue de 20.66 Å. La disminución de 0.12 Å, se podría atribuir a la incorporación de las moléculas de IBU en la estructura de la MOF, sin embargo, hasta este punto no es posible asegurar la presencia de las mismas.

El tamaño de cristal se calculó usando la ecuación de Debye-Sherrer (capítulo 4, apartado 4.1.1) obteniendo un tamaño de cristal de 23.93 nm, y de acuerdo con el tamaño de cristal de la MOF original que fue de 25.63 nm, se observa que hay una disminución del tamaño.

El patrón de difracción de la MOF posterior a la liberación de IBU no se presenta debido a que no fue posible obtenerlo, dada la pequeña cantidad del material que se recuperó. Sin

embargo, es de esperarse que el material mantenga la estructura dadas las pruebas de estabilidad en los medios que se presentaron en la sección 4.5. En consecuencia, el análisis de los grupos funcionales permitirá determinar la presencia de la MOF y del IBU una vez realizado el proceso de liberación.

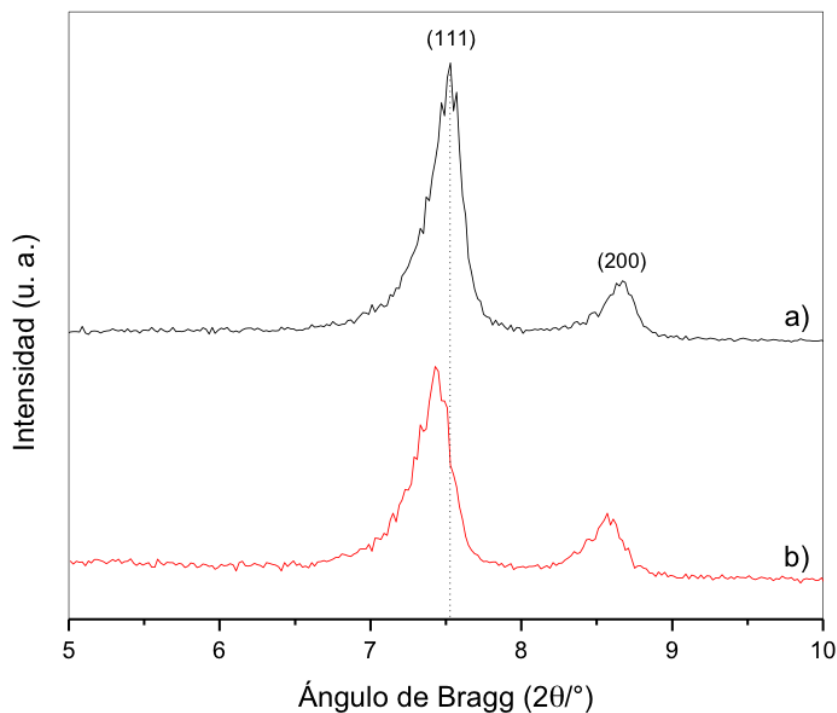


Figura 14. Patrones de DRX, a) UiO-66 y b) sistema UiO-66/IBU.

5.2. Grupos funcionales

En la Figura 15 se muestran y se comparan los espectros de FT-IR obtenidos de las MOF. El espectro a) es correspondiente al material sintetizado y el espectro b) es propio del sistema (UiO-66/IBU). Esta comparación ayudo a corroborar la presencia de la MBA en la UiO-66, debido a que se observan bandas en 2992 cm^{-1} correspondientes a las bandas de vibración de los enlaces C-H y O-H del ácido carboxílico que forma parte del IBU, adicionalmente se observa una banda de vibración ubicada en 1067 cm^{-1} y de acuerdo con espectro reportado en la literatura del ibuprofeno, este presenta una banda de vibración igual a 1075 cm^{-1} característica de la vibración C-H del anillo aromático [Matkovic, S.R. et al, 2004]. Otra diferencia importante en la banda que se presenta en 3500 cm^{-1} aproximadamente y que está asociada a los grupos -OH, la cual disminuye de intensidad en el material que contiene IBU. El ibuprofeno se caracteriza por tener propiedades hidrofóbicas, biopersistentes y de baja

adsorción en la materia orgánica [Islas *et al.*, 2014], lo cual podría indicar que la incorporación de IBU en la MOF está provocando el desplazamiento de las moléculas de agua (que se incorporaron debido a que se usó como solvente durante la síntesis del material) que contiene la estructura.

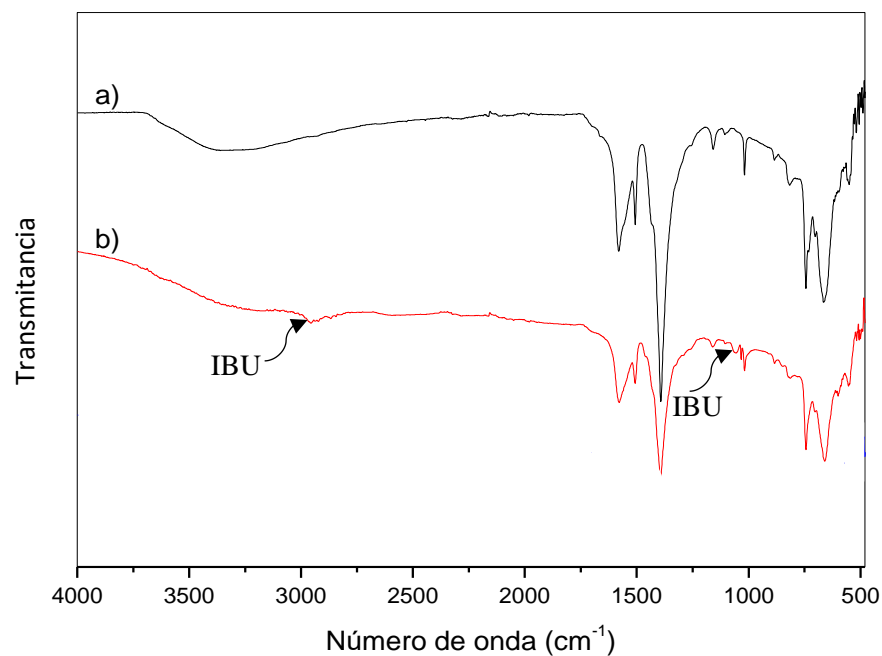


Figura 15. Espectros FT-IR a) UiO-66 y b) sistema UiO-66/IBU.

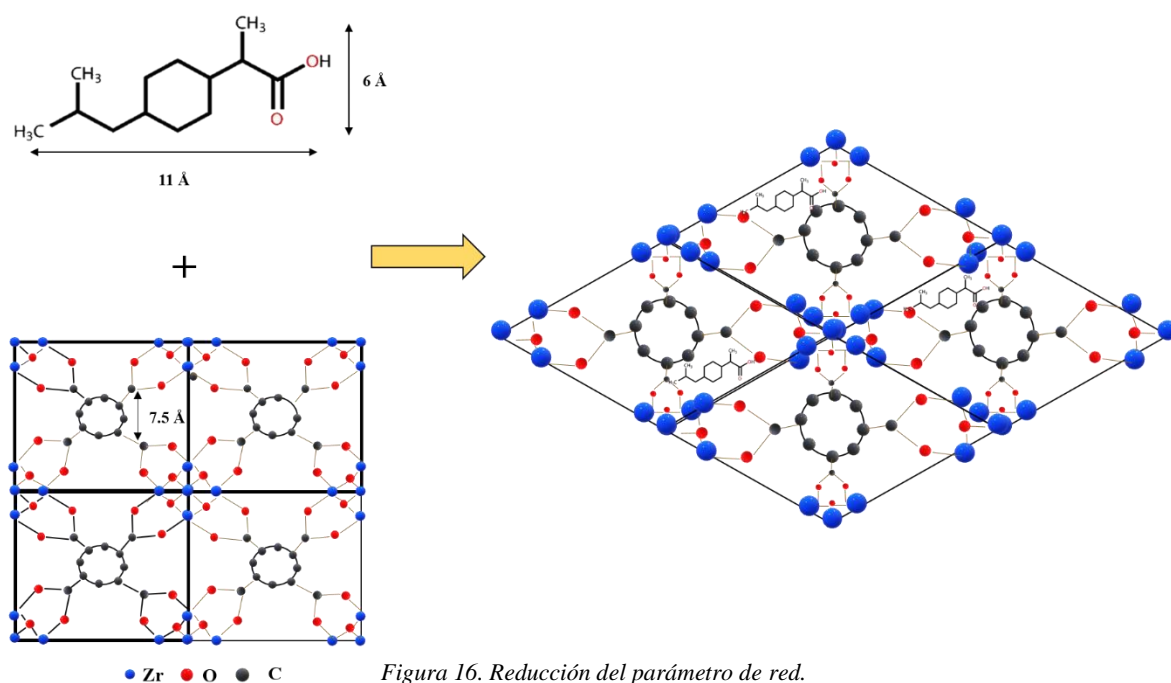


Figura 16. Reducción del parámetro de red.

5.3 Estabilidad térmica

El proceso de pérdida de peso del material correspondiente al sistema UiO-66/IBU se muestra en el termograma de la Figura 17, donde se identificaron tres procesos de pérdida de peso del material. Inicialmente se observa una pérdida de peso del 12.43 % antes de los 120 °C lo cual se asocia a la descomposición del ibuprofeno el cual tiene una temperatura de fusión entre los 75 y 78 °C. A continuación, se observa una pérdida de peso del 6.80 % entre 315 °C a 400 °C, esto se atribuye a la pérdida de moléculas del ligante BDC. Finalmente se observa un cambio abrupto en la pérdida de peso entre 450 °C y 520 °C el cual se relaciona con la descomposición del material. Este último proceso proporciona información sobre la estabilidad térmica del material, debido a que en ese intervalo de temperatura se descompone de manera significativa la estructura del material.

A pesar de que la UiO-66 que se sintetizó en este trabajo pierde inicialmente 12.75 % y cuando se incorpora el IBU pierde 12.43 % hasta 120 °C y se está contemplando la pérdida de peso debido a las moléculas de ibuprofeno que pudieron quedar ocluidas, este resultado se puede interpretar en dos sentidos: 1) que el IBU no quedo ocluido en la estructura de la UiO-66 y 2) que el IBU reemplaza a las moléculas de agua en la estructura de la MOF, debido a la hidrofobicidad de la MBA la cual desplaza las moléculas de agua de la estructura. La primera hipótesis queda descartada a partir del resultado de FTIR debido a que se presentan bandas asociadas a IBU y, además, como ya se mencionó, la banda característica de los grupos -OH se ve bastante disminuida en los espectros del material que contienen IBU.

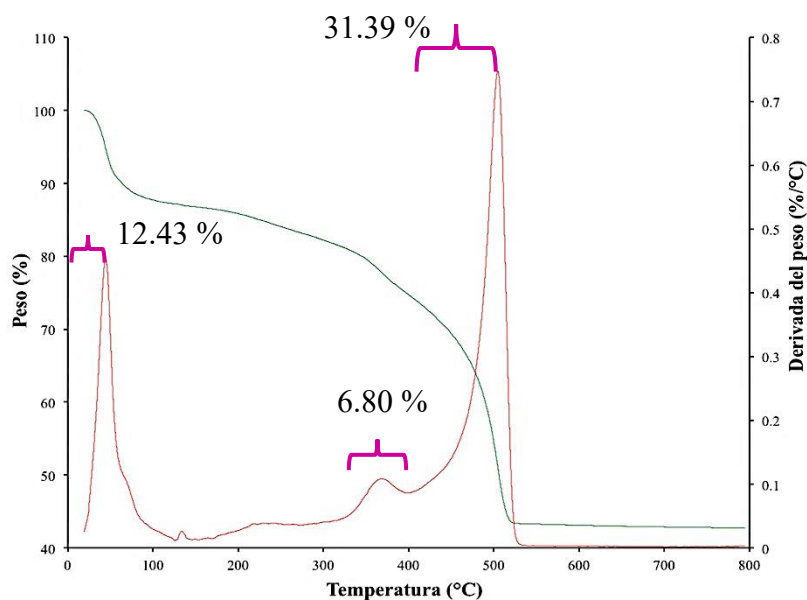


Figura 17. Termograma del sistema UiO-66/IBU.

5.4. Adsorción de ibuprofeno

En la Figura 18 se presenta el espectro UV-Vis del ibuprofeno, se observa que a bajas longitudes de onda el comportamiento del espectro tiene un máximo indefinido que se ve como una señal muy saturada, por lo que el análisis de adsorción se realizó a 264 nm, en el Anexo 1 se presentan los espectros y los cálculos correspondientes a la curva de calibración. En estudios previos se ha utilizado esta longitud de onda para determinar la capacidad de retención de esta MBA en MOF, dicha longitud puede verse afectada por el medio de liberación que se utilice [Lestari *et al.*, 2018].

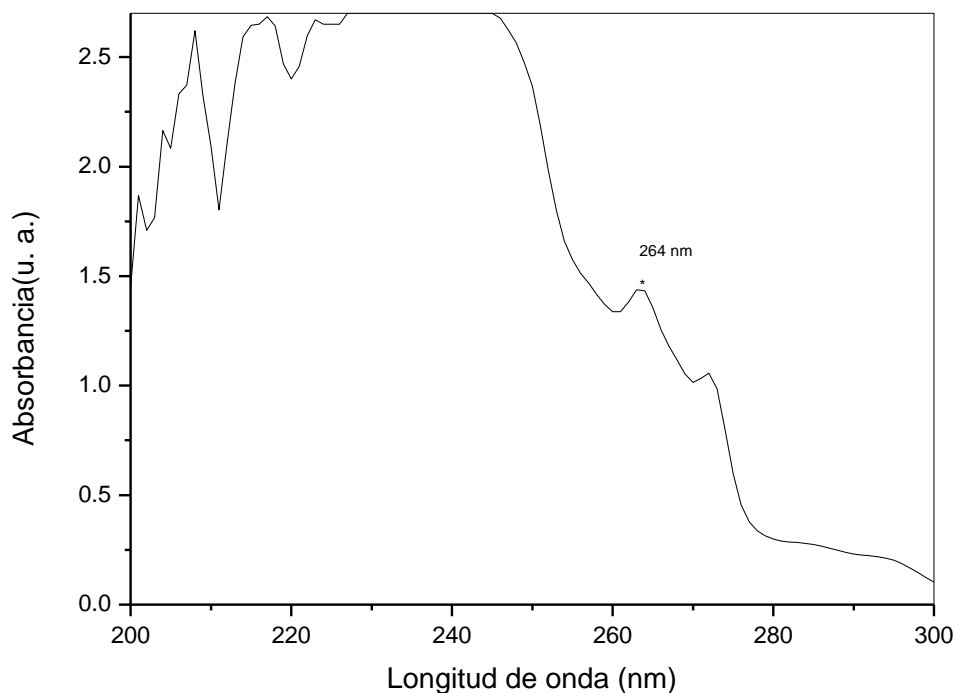


Figura 18. Espectro UV-Vis del ibuprofeno.

Utilizando la curva de calibración correspondiente (Anexo 1) se determinó la capacidad máxima de retención de IBU en la MOF fue de 173.34 mg de IBU por g de MOF. Este resultado es mayor en comparación con el reportado por Sun *et al.* 2019, que fue de 107 mg/g, cabe resaltar que el trabajo reportado parte de una concentración inicial de IBU de 8 mg/L y en este trabajo se partió de una concentración inicial de 10 000 mg/L, esta diferencia cambia las condiciones de equilibrio fisicoquímico, lo que permite al material absorber una mayor cantidad de IBU. El resultado del cambio de concentración inicial y el efecto en la capacidad máxima de adsorción se ha estudiado en diversos sistemas incluyendo el de IBU/UiO-66 [Sun et al., 2019].

5.5. Liberación de IBU

La liberación de ibuprofeno se realizó después de filtrar las alícuotas con el fin de no tener presencia de sólidos suspendidos. En la Figura 19 se presenta la gráfica obtenida de la liberación de IBU realizada en PBS con un orden de reacción igual 1, se puede observar que la concentración de IBU aumenta de manera paulatina y al transcurrir las 24 h, se llega a una liberación de 325 ppm de la MBA correspondiente a 130 mg/g. De acuerdo con los datos presentados en la Tabla 3 el sistema es capaz de liberar casi el 75 % del IBU encapsulado en 24 h.

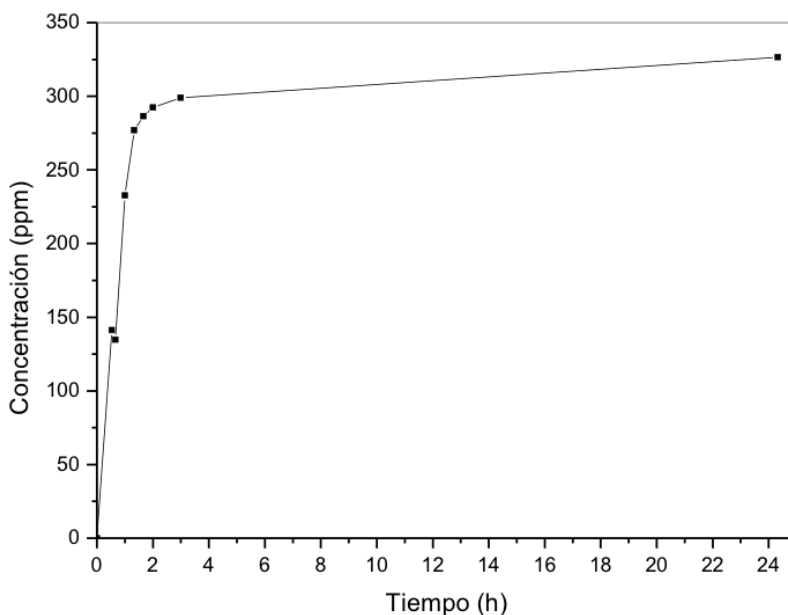


Figura 19. Curva de liberación de ibuprofeno del sistema UiO-66/IBU.

Tabla 3. Datos de liberación de la concentración de IBU.

Concentración (ppm)	Tiempo (min)
137.5	45
143.5	30
237	60
250	75
275	90
293.75	120
325	1440

Cabe destacar que el diámetro molecular del ibuprofeno es de $13 \times 6 \text{ \AA}$ y que la cavidad de la UiO-66 mide 7.5 y 12 \AA respectivamente [González *et al.*, 2013], por lo que es estéricamente posible que la molécula pueda entrar a los poros de la MOF, Figura 20. Además, el pH de la solución de fosfatos en el que se realizó la liberación fue de 7.4 mayor al punto de carga cero (pcc) de la UiO-66 (6.4) [Sun *et al.*, 2019], es decir que cuando el pH se encuentra por debajo de 6.4 la MOF se carga positivamente y esto genera una mayor interacción con las moléculas de IBU que en solución acuosa deberían encontrarse de forma negativa debido a la desprotonación del ácido carboxílico [Kosmulski., 2009]. Sin embargo, a pH mayor que el pcc las cargas que prevalecen tanto para la MOF, como para el IBU serán negativas lo que genera una repulsión y por lo tanto una menor retención del IBU en la superficie del material, es decir a este pH se espera que el IBU se libere de forma natural, como se observa en la curva de liberación de la Figura 19.

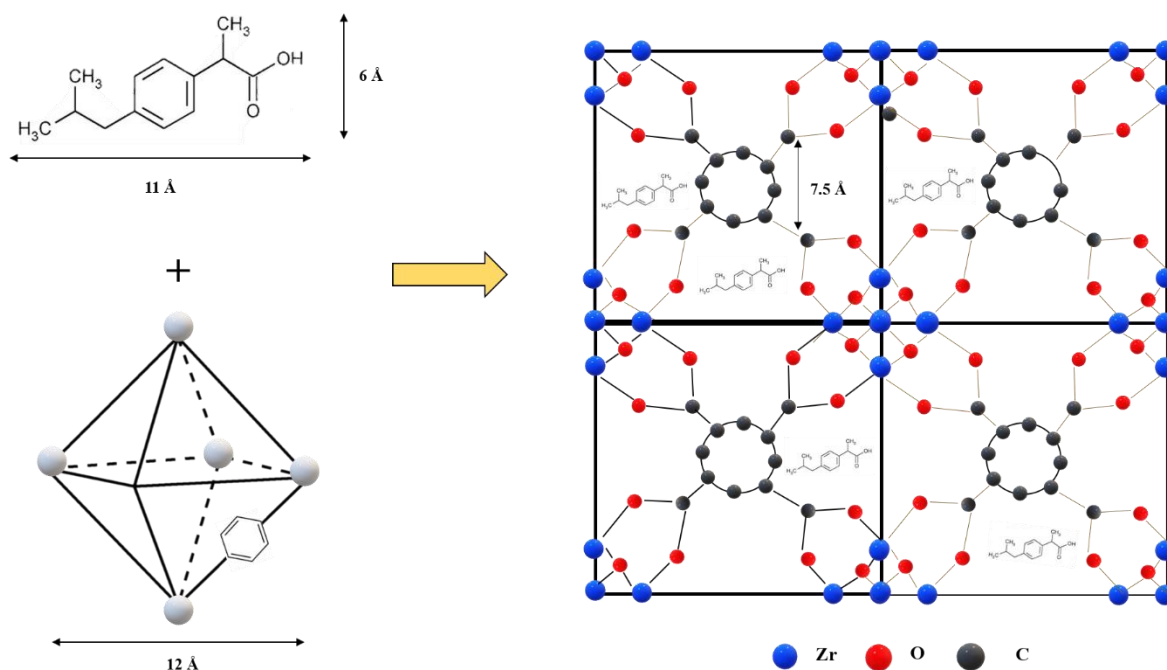


Figura 20. Esquema de representación de adsorción del ibuprofeno en la UiO-66.

5.5.1. Grupos funcionales

En la Figura 21 se comparan los espectros de FT-IR obtenidos, el espectro a) es de la UiO-66, mientras que el espectro b) es correspondiente al sistema UiO-66/IBU y el espectro c) es el mismo sistema, pero posterior a la liberación. Complementando el análisis del apartado 5.2 donde se analizó la presencia de la MBA en el material en este apartado se analizó al sistema UiO-66/IBU posterior a la liberación.

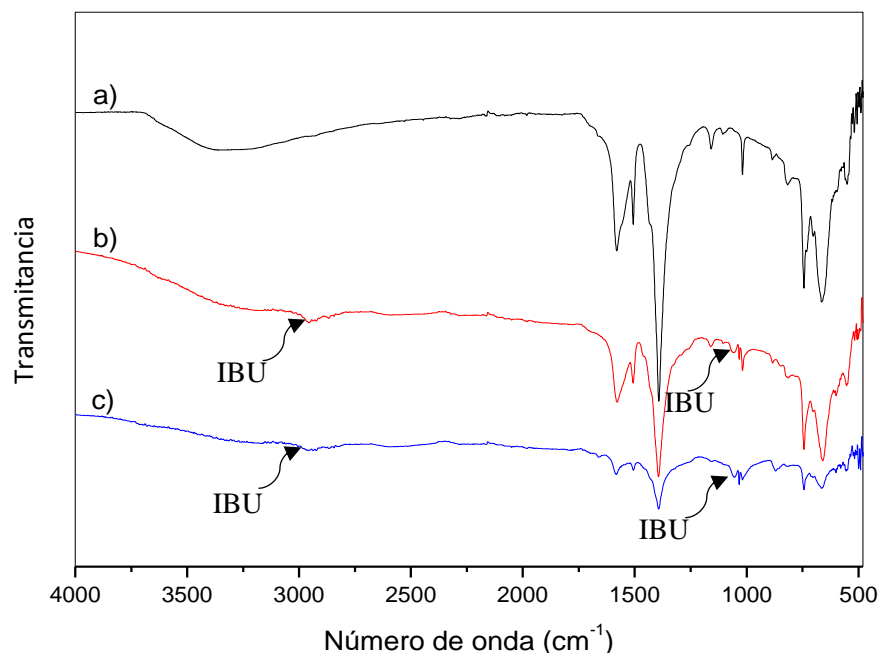


Figura 21. Espectros FT-IR a) UiO-66, b) sistema UiO-66/IBU y c) sistema UiO-66/IBU posterior a la liberación.

De acuerdo con los espectros 21b (encapsulación del IBU) y 21c (post-liberación del IBU) se observa que ambos espectros presentan las bandas que se describieron en la sección 4.2 del análisis de grupos funcionales de la UiO-66, además de las bandas situadas a 2992 y 1067 cm⁻¹ que como se mencionó anteriormente, corresponde a la vibración C-H y O-H del IBU. Este resultado indica que a pesar de que el material estuvo en PBS durante 24 h, todavía existe un remanente de IBU que podría seguirse liberando de forma gradual. Con esta técnica se corrobora la presencia de IBU y se puede entonces concluir que el cambio en el parámetro de red reportado en la caracterización mediante DRX, es inducido por la incorporación de la MBA en la estructura cristalina. Este resultado de la disminución está asociado a una mayor interacción de la MBA lo que contrae ligeramente la estructura de la MOF (Figura 16) y es

por esto por lo que el IBU no se libera completamente una vez que se pone en los medios fisiológicos, para garantizar que esto ocurra es necesario que la MOF se encuentre en un medio con más afinidad que el IBU o bien darle al sistema mayor tiempo para llegar al equilibrio una vez que se concluya el proceso de difusión.

Capítulo 6

Adsorción y liberación de Penicilina G Potásica

En esta sección se presentan los resultados correspondientes a las pruebas realizadas con PGP en concordancia con lo presentado en el capítulo 5, se siguió el mismo orden de presentación de los resultados.

6.1. Análisis estructural

En la Figura 22 se comparan los patrones de DRX de la UiO-66 con el sistema UiO-66/PGP, se observa que el difractograma 22b correspondiente al sistema UiO-66/PGP presenta una disminución de intensidades relativas, principalmente en los picos (111) y (200), esto se puede asociar a la incorporación de la MBA en la MOF. Para corroborar esta disminución de intensidad se calculó el parámetro de red, a partir de la Ley de Bragg utilizando el plano (111), obteniendo un parámetro de red de 20.57 Å, que comparando con el parámetro de red de la MOF original (20.66 Å) es ligeramente menor. Esta disminución se puede atribuir a la incorporación de la PGP en la estructura de la MOF. En la Figura 23 se representa de forma esquemática la incorporación de la PGP en la MOF, nuevamente al igual que la molécula de IBU el tamaño no representa un factor determinante en la adsorción, debido a que la molécula podría alojarse en las cavidades de la MOF, dadas las características de flexibilidad que se presentan cuando los átomos de zirconio cambian de coordinación manteniendo la estructura de la MOF [Hajek *et al.*, 2018], lo que se puede lograr mediante el remplazo de las moléculas de agua por la PGP, que se podría favorecer dada la naturaleza hidrofóbica de la MBA [Gonzalez J.M., 2010].

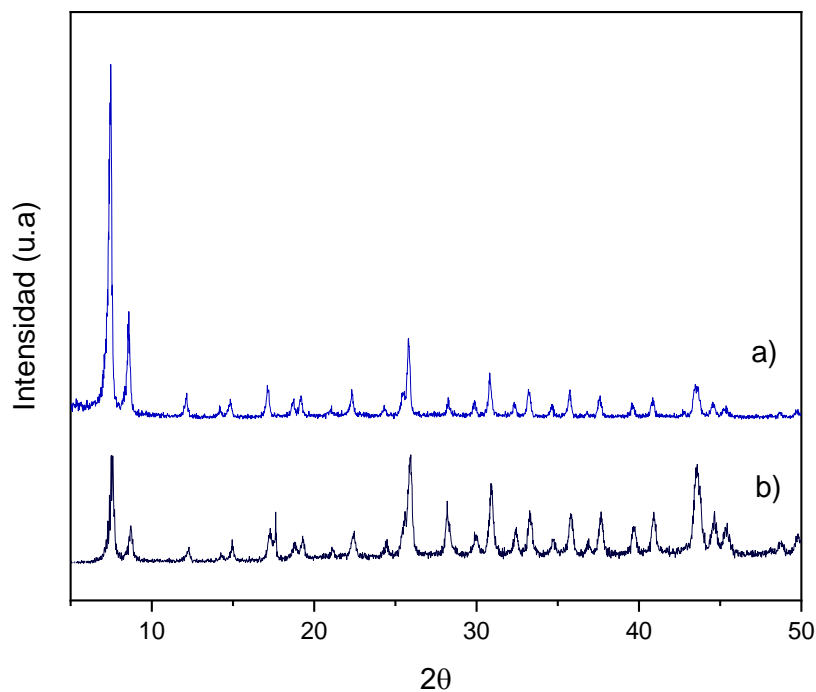


Figura 22. Patrones de DRX del material. a) UiO-66 y b) sistema UiO-66/PGP.

Otra observación importante es que los picos a bajos ángulos de Bragg disminuyen considerablemente la intensidad, pero picos a partir de 20° aproximadamente, comienzan a aumentar la intensidad incluso en algunos casos superando la de la UiO-66. Este resultado indica que existe un crecimiento preferencial de la MOF en determinados planos cristalográficos, probablemente debido a la incorporación preferencial de la molécula de PGP o bien debido a las orientaciones preferentes generadas en la obtención del difractograma; para corroborar esta observación se compararon los tamaños de cristal en diferentes planos cristalográficos y los resultados se presentan en la Tabla 4. En los planos (111) y (200) se ve un mayor tamaño para la UiO-66, mientras que en los planos (531), (600) y (711) el mayor tamaño lo tuvo la UiO-66/PGP.

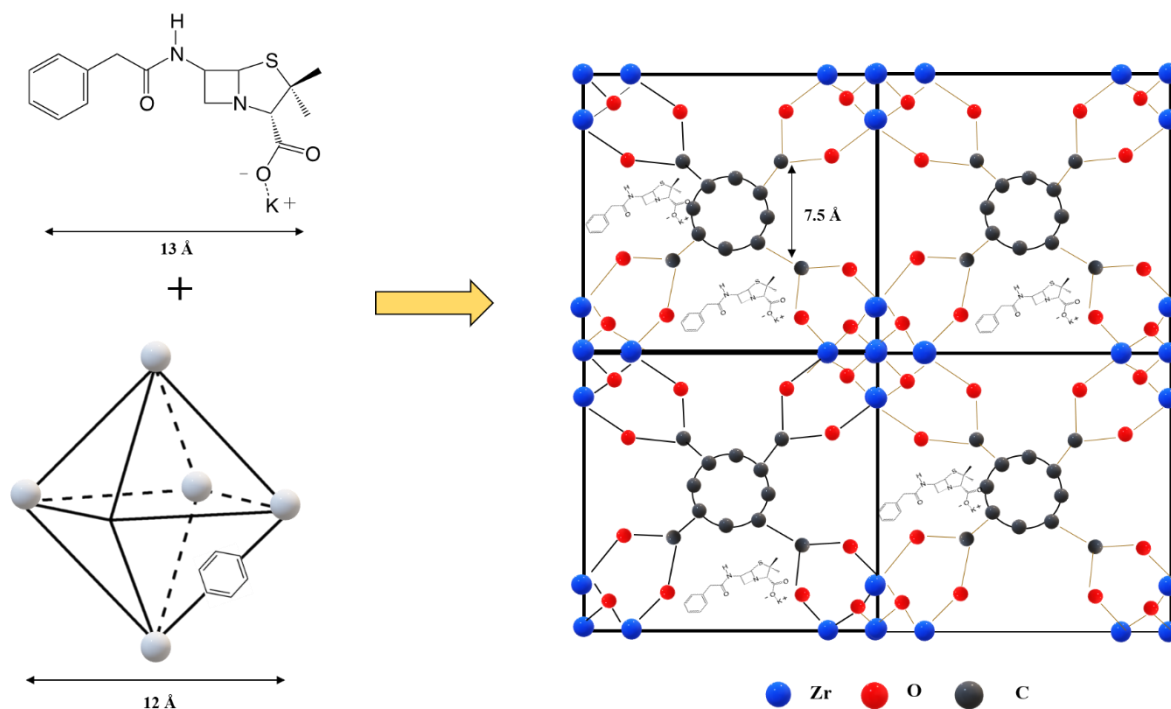


Figura 23. Esquema de representación de adsorción de la PGP en la UiO-66.

Tabla 4. Tamaño de cristal de UiO-66 y UiO-66/PGP usando diferentes planos cristalográficos.

Plano	Tamaño de cristal (nm)	
	UiO-66	UiO-66/PGP
(111)	25.63	23.50
(200)	22.46	8.96
(531)	20.93	24.94
(600)	11.01	17.64
(711)	8.99	23.73

6.2. Grupos funcionales

En la Figura 24 se comparan los espectros de FT-IR correspondientes a la UiO-66 y al sistema UiO-66/PGP, las diferencias entre los espectros son prácticamente imperceptibles, debido a que, de acuerdo con espectro reportado en la base de datos espectral para compuestos orgánicos (SDBS), la penicilina G potásica presenta gran cantidad de bandas, entre las que se encuentran las ubicadas en 3370 cm^{-1} correspondiente a -OH, 3086 , 3030 y 1578 cm^{-1} de N-H, 1777 , 1756 , 1670 , 1612 cm^{-1} del -COOH, 1578 cm^{-1} flexión de N-H y bandas intensas a 1462 , 1453 , 1441 , 1415 , 1393 y 744 cm^{-1} características de flexiones de C-H y C-N. Varias de estas bandas también están presentes en la UiO-66 como se explicó en la sección 4.2.

Sin embargo, existe una diferencia entre las intensidades relativas de una banda de vibración, por lo que se realizó un análisis más puntual de esta observación. En la Tabla 5 se presenta la relación entre las intensidades de las bandas situadas en 1393 cm^{-1} (la más intensa) y 744 cm^{-1} tomadas como referencia, donde se observa que dicha relación es la misma para los dos materiales. Sin embargo, cuando se hace la misma operación para las bandas en 1393 cm^{-1} y 1578 cm^{-1} la diferencia fue de 0.02 y debido a que la molécula PGP presenta una banda de vibración en ese número de onda, correspondiente a la flexión de N-H, este resultado podría indicar la presencia de la PGP en la estructura de la MOF, aunque la diferencia no es realmente significativa.

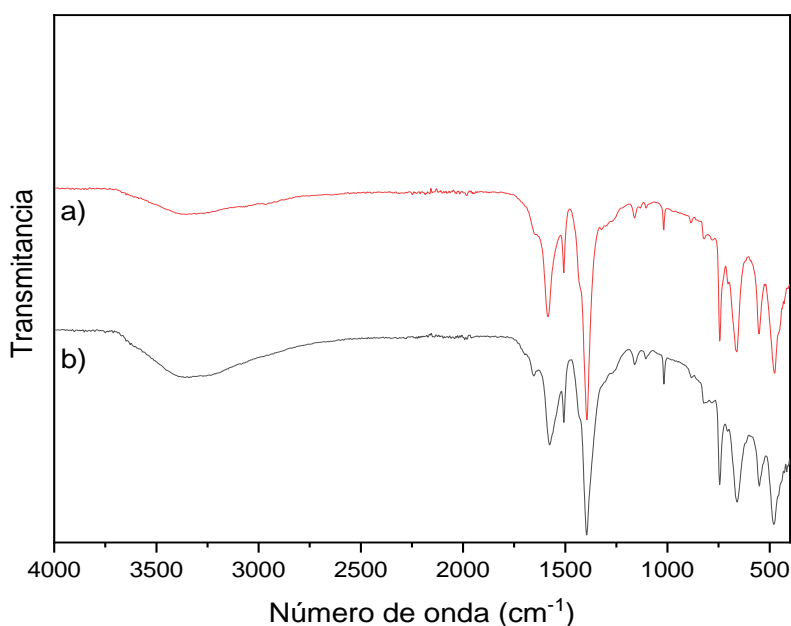


Figura 24. Espectros FT-IR. a) sistema UiO-66/PGP y b) UiO-66.

Tabla 5. Relación de intensidades de los espectros FT-IR UiO-66 y el sistema UiO-66/PGP.

Material	$I_{1393\text{cm}^{-1}}/I_{744\text{cm}^{-1}}$	$I_{1393\text{cm}^{-1}}/I_{1578\text{cm}^{-1}}$
UiO-66	1.87	0.88
UiO-66/PGP	1.87	0.86

6.3. Análisis morfológico

La morfología del material que contiene PGP se determinó mediante microscopía electrónica de barrido, además se calculó el tamaño de partícula y se estableció la aglomeración del material. En la Figura 25 se muestra la micrografía del material UiO-66/PGP, donde se observa que a pesar de contener la MBA, la MOF sigue conservando su morfología esférica así mismo las aglomeraciones de nanopartículas. Sin embargo, se presenta una diferencia con la UiO-66 en el tamaño de partícula, que para este caso fue de 91.69 nm en comparación con los 123.98 nm de la MOF material original, como se observa en los datos anteriores la disminución de tamaño puede asociarse al proceso de desgaste debido a la encapsulación de la PGP.

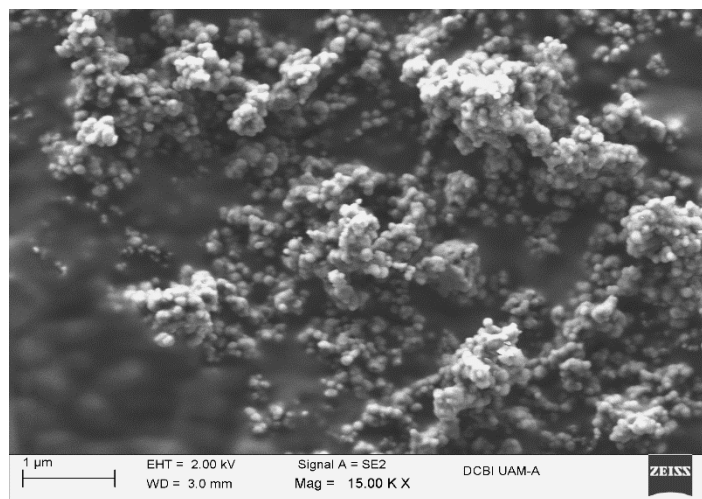


Figura 25. Micrografía del sistema UiO-66/PGP.

6.4. Estabilidad térmica

En la Figura 26 se muestra el termograma de la UiO-66/PGP, donde al igual que UiO-66/IBU se presentan procesos de pérdida de peso, asociados nuevamente a la deshidratación tanto del metanol y de agua retenidos en la MOF con una pérdida del 26 %, seguido de una pérdida de 7 % que en este caso podría atribuirse a la PGP, ya que esta tiene una temperatura de fusión de 215 °C y el material se lavó para eliminar la DMF que inicialmente estaría presente, posteriormente ocurre la degradación del material con una pérdida del 35 % hasta los 628 °C y finalmente, a temperaturas mayores de 600 °C queda 30.55 % de material inorgánico correspondiente a ZrO.

En la comparación de la pérdida de peso en el proceso de degradación de la UiO-66 se observa una diferencia de 5.4 %, dicho porcentaje también podría atribuirse a la MBA, pero a diferencia de la que se pierde a menores temperaturas, podría ocurrir que algunas moléculas quedan ocluidas en los poros y por esta razón la difusión es más lenta y requieren una mayor temperatura, esta hipótesis se podría corroborar con los experimentos de adsorción y de liberación que se presentan más adelante.

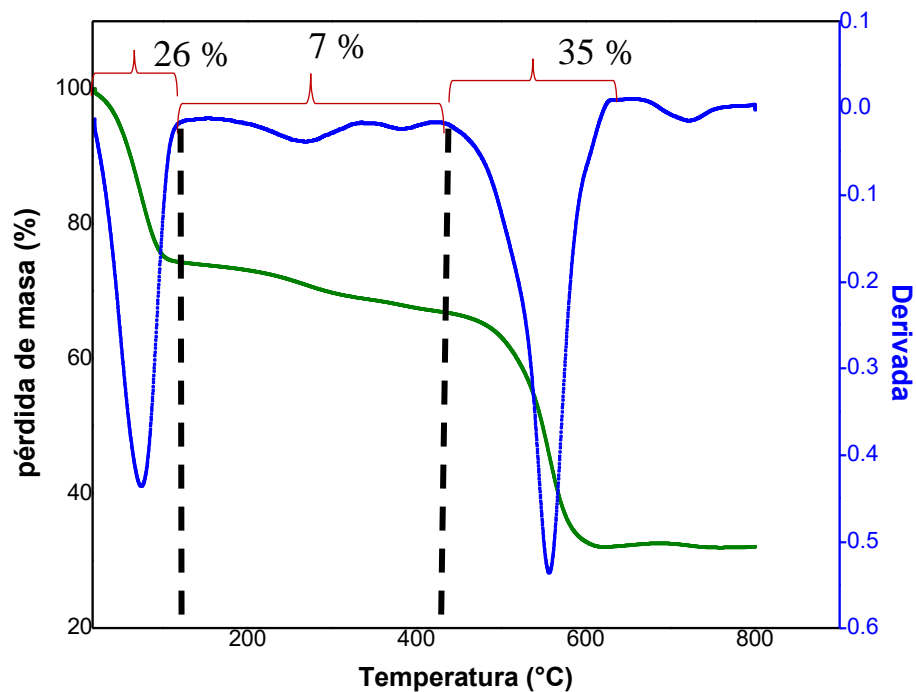


Figura 26. Termograma del sistema UiO-66/ PGP.

6.5. Adsorción de penicilina G potásica

En la Figura 27 se presenta el espectro de UV-Vis de la penicilina G potásica, se observa que a bajas longitudes de onda el comportamiento del espectro presenta un máximo cuasi lineal, a lo que se atribuye a una señal saturada, el análisis de adsorción se realizó a 257 nm, teniendo como absorbancia un valor de 0.084 u.a. En el Anexo 1 se presentan los espectros y los cálculos correspondientes a la curva de calibración.

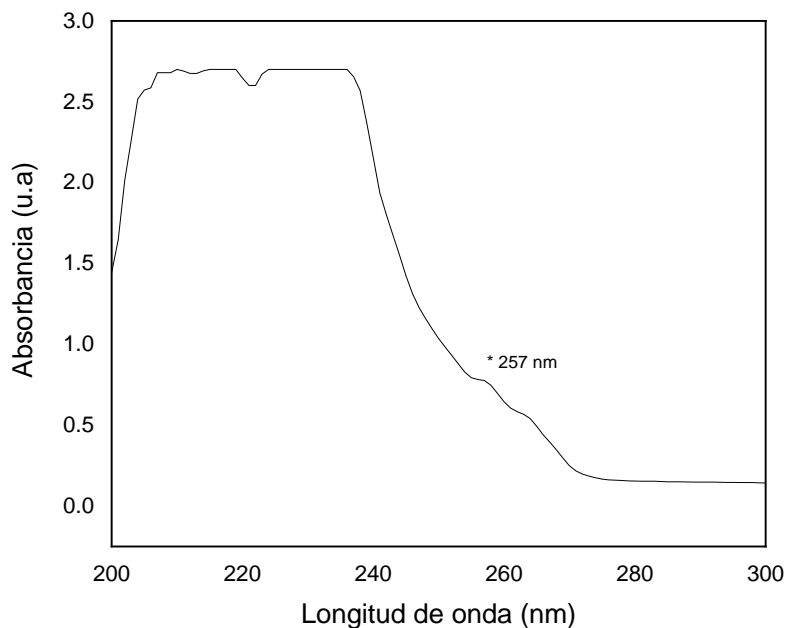


Figura 27. Espectro de UV-vis de la PGP.

A partir de la curva de liberación se realizaron los cálculos correspondientes para determinar la capacidad máxima de adsorción de la PGP en la MOF (Anexo 2) y esta fue de 33.34 mg de PGP por g de MOF. Este resultado es menor a comparación con el obtenido de ibuprofeno (173.34 mg por g de MOF), debido a que se trabajaron a diferentes concentraciones iniciales y en el caso de la PGP se partió de una concentración de inicial de 1000 mg/L.

6.6. Liberación de PGP

El seguimiento de la liberación de PGP se realizó mediante la técnica de UV-Vis, donde se cuantificó la cantidad liberada de la MBA durante 20 h en una solución amortiguadora de fosfatos (PBS). En la Figura 28 se presenta la curva de liberación que presenta un orden de reacción igual 1 y se observa que la concentración de la PGP fue aumentando cada vez que transcurría el tiempo. Al cabo de 20 h se observó que la liberación máxima de la MBA resultó de 1.9 % de la PGP encapsulada. En la Tabla 6 se muestran los datos obtenidos de la liberación del sistema UiO-66/PGP en porcentaje, sin embargo, la tendencia no es del todo lineal y se observa una ligera disminución en la concentración, esto puede atribuirse al tipo de medio donde se realizó la desorción, ya que se trata de una molécula iónica que podría interactuar con especies del medio y afectar ligeramente la lectura de la absorbancia.

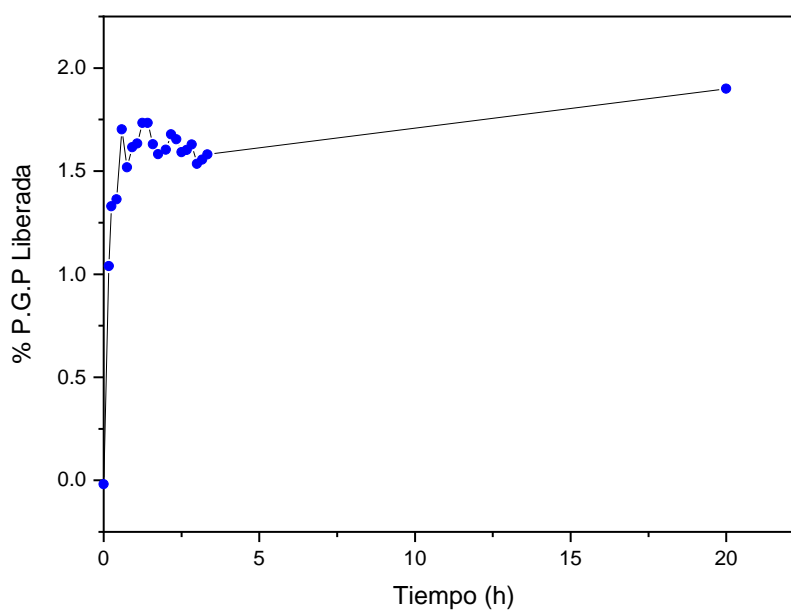


Figura 28. Curva de liberación del sistema UiO-66/PGP.

Tabla 6. Datos de liberación de la concentración de PGP.

% PGP	Tiempo (min)
1.04	16
1.33	25
1.36	41
1.70	58
1.52	75
1.62	92
1.63	60
1.73	85
1.73	102
1.63	118
1.58	135
1.60	120
1.68	136
1.65	153
1.59	170
1.60	186
1.63	203
1.54	180
1.55	196
1.58	213
1.90	1200

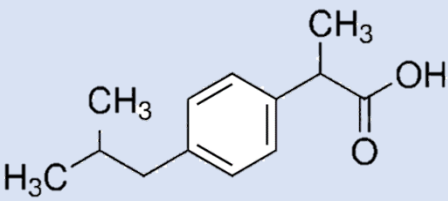
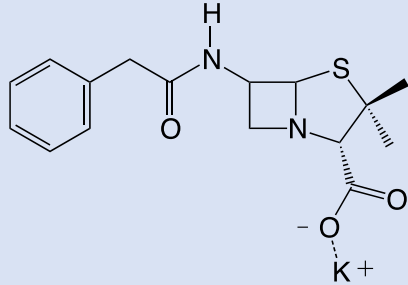
El análisis del material posterior a la liberación no se realizó debido a la interrupción de las actividades experimentales derivado de la pandemia. Se plantea como trabajo a futuro para una mejor comprensión del sistema de estudio.

Capítulo 7

Comparación de la adsorción de IBU vs. PGP

En la Tabla 7 se comparan las características generales de las MBA de estudio de esta tesis y las capacidades de adsorción en la UiO-66 de cada una.

Tabla 7. Características y comparación de la adsorción de IBU vs PGP.

MBA	IBU	PGP
Estructura		
Grupos funcionales	Ácido carboxílico	Carboxilato iónico, Amino de tiofeno, Amino
Tamaño (Å)	11 x 6	13 x N.D
Temperatura de fusión (°C)	75.5 a 76.4	214 a 217
Adsorción de MBA en UiO-66 (mg·g)	173.34	33.34

Se observa que en el caso de la PGP esta es una molécula iónica de mayor tamaño y con más grupos funcionales que actúan como bases de Lewis (COO^- , $-\text{NH}$, $-\text{S}$ -), en comparación con el IBU que contiene solo al $-\text{COO}^-$ cuando se encuentra en disolución. A pesar de que ambos compuestos tienen características similares de hidrofobicidad, es más probable que el IBU entre en los poros del material debido al poco impedimento estérico que este compuesto podría generar dado su tamaño, además de la menor capacidad de interactuar con el ambiente

químico de la UiO-66 debido a la ausencia de grupos donadores de electrones. Estas características parecen determinantes en la capacidad máxima de adsorción, siendo la de IBU 4.9 veces más que la de PGP.

La UiO-66 se ha estudiado previamente en la adsorción de IBU como se mencionó en los antecedentes de esta tesis, en la Tabla 8 se comparan los resultados reportados para el sistema UiO-66/IBU. El valor obtenido de la capacidad máxima de adsorción (173.34 mg de IBU por g de MOF) es un valor relativamente alto comparado con los trabajos de Wang *et al.* 2019 (55 mg de IBU por g de MOF) y Sun *et al.* 2019 (127 mg de IBU por g de MOF). El trabajo de Wang *et al.*, 2019 reporta una metodología en la cual utilizan electropulverización y un análisis de masa de partículas en aerosol, por lo que a pesar de tener las mismas condiciones de adsorción que las reportadas en este trabajo, el resultado final es diferente. Mientras que el trabajo de Sun *et al.*, 2019 cambia en la concentración inicial de IBU, lo que se ha demostrado como un factor determinante en la capacidad máxima de adsorción, esto debido muy probablemente al cambio en las condiciones de equilibrio del sistema. Esto se corrobora con el trabajo de Wang *et al.*, 2021 en donde la MOF se pone en contacto con la solución que contiene IBU, pero en un tiempo mayor (72 h) y aumenta la capacidad máxima de adsorción a 276 mg por g de MOF.

Tabla 8. Comparación de resultados reportados del sistema UiO-66/IBU.

Condiciones de adsorción	Capacidad máxima	Referencia
C₀= 10 ppm de IBU T_{amb} t=10 h	127 mg por g de MOF	Sun <i>et al.</i> 2019
C₀= 10,000 ppm T_{amb} t=24 h	55 mg por g de MOF	Wang <i>et al.</i> 2019
C₀= 10,000 ppm T= 60° t= 72 h	276 mg por g de MOF	Wang <i>et al.</i> 2021
C₀=10,000 ppm T_{amb} t= 24 h	173.34 mg por g de MOF	Este trabajo

Hasta la última revisión realizada para este trabajo no existen reportes de la adsorción de PGP en esta MOF, que se puedan comparar con el resultado obtenido mediante la metodología propuesta en esta tesis.

Conclusiones

La MOF UiO-66 se logró sintetizar exitosamente y sus características fisicoquímicas se determinaron mediante difracción de rayos X, espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier, análisis termogravimétrico y microscopia electrónica de barrido. Con base en los resultados obtenidos, se determinó que la UiO-66 se obtuvo con un tamaño de cristal de 25.63 nm y un parámetro de red de 20.6628 Å. Mediante ATG se determinó que la temperatura a la cual el material alcanza su degradación es 600 °C.

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 la aparición de los mismos en los ángulos de Bragg reportados para la UiO-66, incluso cuando la MOF se puso en contacto con la solución de PBS aumenta la cristalinidad debido a la presencia de los iones de la solución de fosfatos, resultado observado anteriormente sólo con líquidos iónicos.

En los experimentos de adsorción se determinó que la UiO-66 absorbe ibuprofeno y penicilina G potásica mediante un remplazo de las moléculas de agua, lo que se favorece debido a la hidrofobicidad de las MBA y el pH de las disoluciones. Los grupos funcionales presentes en cada una de las MBA son determinantes en la capacidad de adsorción de la MOF, en especial contar con especies que tienen electrones libres y de carácter iónico parece que no favorece la adsorción en comparación con el IBU que sólo tiene un grupo donador.

El equilibrio químico del sistema está determinado por la concentración inicial y el tiempo de contacto, lo que se puso en evidencia cuando se comparó el resultado obtenido de adsorción de IBU con otros reportados para este mismo sistema.

La MOF UiO-66 es una excelente candidata en la adsorción y liberación de moléculas biológicamente activas, debido a la persistencia del material en medios acuosos en particular en medios iónicos, lo que abre la oportunidad de otros sistemas de estudio en esta misma línea de aplicación.

Referencias

Abid, H. R., Ang, H. M., & Wang, S. (2012). Effects of ammonium hydroxide on the structure and gas adsorption of nanosized Zr-MOFs (UiO-66). *Nanoscale*, 4(10), 3089-3094.

Aghajanzadeh, M., Zamani, M., Molavi, H., Manjili, H. K., Danafar, H., & Shojaei, A. (2018). Preparation of metal-organic frameworks UiO-66 for adsorptive removal of methotrexate from aqueous solution. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 28(1), 177-186.

Allendorf M.D., Bauer C.A., Bhakta R.K., Houk R.J.I, (2009), Luminescent metalorganic frameworks. *Chemical Society Reviews*, 38(5), 1330-1352.

Autoría editorial de la revista. (1947), "Ciencia Miscelánea", en *Revista Hispanoamericana de Ciencias Puras y Aplicadas*, 1-2(8), 40.

Aguilar Aguilar, R. (2015). Los albores de la penicilina en México. *Tzintzun. Revista de estudios históricos*, (62), 242-270.

Balcioglu, I. A., & Ötoker, M. (2004). Pre-Treatment of Antibiotic Formulation Wastewater by O₃, O₃/H₂O₂, and O₃/UV Processes. *Turkish Journal of Engineering and Environmental Sciences*, 28(5), 325-332.

Barrios L., Correa A., Gomendio S., & Machado A., (2019), *Ibuprofeno: ¿fármaco seguro? Ibuprofen: a safe drug?* 38(1), 46-55.

Bao, Z., Yu, L., Ren, Q., Lu, X., & Deng, S. (2011). Adsorption of CO₂ and CH₄ on a magnesium-based metal organic framework. *Journal of Colloid and Interface Science*, 353(2), 549-556.

Brown, K. D., Kulis, J., Thomson, B., Chapman, T. H., & Mawhinney D.B. (2006). Occurrence of antibiotics in hospital, residential, and dairy effluent, municipal wastewater, and the Rio Grande in New Mexico, *Science of the Total Environment*, (366), 772-783.

Brunauer, S., Deming, L.S., Deming, W.E. and Teller, E. (1940). On a Theory of the van der Waals Adsorption of Gases. *Journal of the American Chemical Society*, 62, 1723-1732.

Carné-Sánchez, A., Imaz, I., Cano-Sarabia, M., & MasPOCH, D. (2013). A spray-drying strategy for synthesis of nanoscale metal–organic frameworks and their assembly into hollow superstructures. *Nature Chemistry*, 5(3), 203-211.

Caskey, S. R., Wong-Foy, A. G., & Matzger, A. J. (2008). Dramatic tuning of carbon dioxide uptake via metal substitution in a coordination polymer with cylindrical pores. *Journal of the American Chemical Society*, 130(33), 10870-10871.

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-Arias, V., Loera-Serna, S., Beltrán, H. I., Álvarez-Zeferino, J. C., Garrido, E., & Ruiz-Ramos, R. (2018). The fungicide effect of HKUST-1 on *Aspergillus niger*, *Fusarium solani* and *Penicillium chrysogenum*. *New Journal of Chemistry*, 42(7), 5570-5579.

Chavan, S., Vitillo, J. G., Gianolio, D., Zavorotynska, O., Civalleri, B., Jakobsen, S., ... & Bordiga, S. (2012). H₂ storage in isostructural UiO-67 and UiO-66 MOFs. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 14(5), 1614-1626.

Cirila, A. M., Pisati, G., Invernizzi, E., & Torricelli, P. (1984). Epidemiological study on workers exposed to low dimethylformamide concentrations. *Giornale italiano di medicina del lavoro*, 6(3-4), 149-156.

Claramunt, V. R. M., Cabildo, M. M. P., & Escolástico, L. C. *Fármacos y medicamentos*. UNED, primera edición, España, 2015.

Colthup, N. B., (1950), Spectra-structure correlations in the infra-red región, *JOSA*, 40(6), 397-400.

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.

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.

Dietzel, P. D., Blom, R., & Fjellvåg, H. (2008). Base-induced formation of two magnesium metal-organic framework compounds with a bifunctional tetratopic ligand. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2008(23), 3624-3632.

Fang, Y., Zheng, G., Yang, J., Tang, H., Zhang, Y., Kong, B., ... & Zhang, F. (2014). Dual-Pore Mesoporous Carbon@ Silica Composite Core–Shell Nanospheres for Multidrug Delivery. *Angewandte Chemie International Edition*, 53(21), 5366-5370.

Fiorito, A., Larese, F., Molinari, S., & Zanin, T. (1997). Liver function alterations in synthetic leather workers exposed to dimethylformamide. *American journal of industrial medicine*, 32(3), 255-260.

Fleming, S. A. (1947). Nobel lecture on penicillin. PA Norstedt & Söner.

Foldvari, M., & Bagonluri, M. (2008a). Carbon nanotubes as functional excipients for nanomedicines: I. Pharmaceutical properties. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 4(3), 173-182.

Foldvari, M., & Bagonluri, M. (2008). Carbon nanotubes as functional excipients for nanomedicines: II. Drug delivery and biocompatibility issues. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 4(3), 183-200.

Gándara F. (2012), Metal-Organic frameworks: nuevos materiales con espacios llenos de posibilidades, *Real Sociedad Española de Química*, 108(3), 190-196.

Gangu K. K., Maddila S., Jonnalagada S. B., (2017), A review on synthesis, crystal structure and functionality of naphthalenedicarboxylate ligated metal-organic frameworks, *Inorganica Chimica Acta*, 466, 469-473.

González, G., Sagarzazu, A., & Zoltan, T. (2013). Influence of microstructure in drug release behavior of silica nanocapsules. *Journal of drug delivery*, 2013.

González J.M., (2010), Un autoinductor de la biosíntesis de penicilina en *Penicillium chrysogenum*: Caracterización molecular y estudio de la respuesta del proteoma a la adición de inductor (tesis doctoral), Universidad de León, España.

Ghori, M. U., & Conway, B. R. (2015). Hydrophilic matrices for oral control drug delivery. *American Journal of Pharmacological Sciences*, 3(5), 103-109.

Hajek, J., Caratelli, C., Demuynck, R., De Wispelaere, K., Vanduyfhuys, L., Waroquier, M., & Van Speybroeck, V. (2018). On the intrinsic dynamic nature of the rigid UiO-66 metal-organic framework. *Chemical science*, 9(10), 2723-2732.

Han, Y., Liu, M., Li, K., Zuo, Y., Wei, Y., Xu, S., ... & Guo, X. (2015). Facile synthesis of morphology and size-controlled zirconium metal-organic framework UiO-66: the role of hydrofluoric acid in crystallization. *CrystEngComm*, 17(33), 6434-6440.

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.

Islas-Flores, H., Gómez-Oliván, L. M., Galar-Martínez, M., García-Medina, S., Neri-Cruz, N., & Dublán-García, O. (2014). Effect of ibuprofen exposure on blood, gill, liver, and brain on common carp (*Cyprinus carpio*) using oxidative stress biomarkers. *Environmental Science and Pollution Research*, 21(7), 5157-5166.

Iphorski, M., & Bozzano, P. (2013). Microscopía electrónica de barrido en la caracterización de materiales. *Ciencia e investigación*, 63(3), 43-53.

Joly, F., Devaux, P., Loiseau, T., Arab, M., Morel, B., & Volkringer, C. (2019). Optimization of the synthesis of UiO-66 (Zr) in ionic liquids. *Microporous and Mesoporous Materials*, 288, 109564.

Katz, M. J., Brown, Z. J., Colón, Y. J., Siu, P. W., Scheidt, K. A., Snurr, R. Q., & Farha, O. K. (2013). A facile synthesis of UiO-66, UiO-67 and their derivatives. *Chemical Communications*, 49(82), 9449-9451.

Kosmulski, M., *Surface charging and points of zero charge*, CRC press, Vol. 145, United States of America, 2009.

Kumari, A., Yadav, S. K., & Yadav, S. C. (2010). Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. *Colloids and surfaces B: biointerfaces*, 75(1), 1-18.

Lestari, W. W., Arvinawati, M., Martien, R., & Kusumaningsih, T. (2018). Green and facile synthesis of MOF and nano MOF containing zinc (II) and benzen 1, 3, 5-tri carboxylate and its study in ibuprofen slow-release. *Materials Chemistry and Physics*, 204, 141-146.

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.

Loera-Serna, S., Flores, J., Navarrete-López, A. M., Díaz de León, J. N., & Beltran, H. I. (2019). Composites of Anthraquinone Dyes@ HKUST-1 with Tunable Microstructuring: Experimental and Theoretical Interaction Studies. *Chemistry—A European Journal*, 25(17), 4398-4411.

Loera S. S, Flores, M. J. L., López, S. R., López, N. M. L., Síntesis de redes metal orgánicas tipo MOF, MX, Patente, No. 368223, 2019-09-19.

Loera, S. S., Oliver T, M. A., López, N. M. L., Santana, C. A., Guzmán, V. A., Cabrera, S. R., Beltrán, H. I., and Flores, M. J. L., (2012). Electrochemical Behavior of [Cu₃(BTC)₂] Metal-Organic Framework: The Effect of the Method of Synthesis. *Journal of Alloys and Compounds*, 540, 113.

López M. L., Loera S. S., (2012) Redes metalorgánicas: materiales que respiran Materiales avanzados, 18, 27-33.

Llewellyn, P. L., Maurin, G., Devic, 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 (38), 12808-12814.

Matkovic S. R., Valle G. M., Galle M., Briand L. E., (2004). Desarrollo y Validación del Análisis Cuantitativo de Ibuprofeno en Comprimidos por Espectroscopía Infrarroja, *acta farmacéutica bonaerense*, 23 (4), 527-532.

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 (12), 352, 1-10.

Merck, S.A.deC.V., Ibuprofen. Recuperado de https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/i4883?lang=es®ion=MX&cm_sp=Insite_-_caSrpResults_srpRecs_srpModel_ibuprofen_-_srpRecs3-1. Fecha de consulta: 15 de octubre de 2020.

Mosquera, J. M., Galdos, P. Principios de farmacología. *Farmacología clínica para enfermería*, McGraw Hill, cuarta edición, España, 2005.

Narang, A. S., Delmarre, D., & Gao, D. (2007). Stable drug encapsulation in micelles and microemulsions. *International journal of pharmaceutics*, 345(1-2), 9-25.

Navarro-Martínez, A., Vidal-Martínez, M., García-Rosa, I., Lázaro-Gómez, M. J., & Brotons-Román, J. (2015). Perfil de prescripción y adecuación del tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos en el paciente diabético. *Revista de Calidad Asistencial*, 30(5), 256-264.

Nii, T., & Ishii, F. (2005). Encapsulation efficiency of water-soluble and insoluble drugs in liposomes prepared by the microencapsulation vesicle method. *International journal of pharmaceutics*, 298(1), 198-205.

Oscanoa-Espinoza, T. J. (2015). Seguridad de los antiinflamatorios no esteroideos. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 53(2), 172-179.

Patiño, N. M. (2006). Penicillin. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 49(4), 169-171.

Patri, A. K., Majoros, I. J., & Baker Jr, J. R. (2002). Dendritic polymer macromolecular carriers for drug delivery. *Current opinion in chemical biology*, 6(4), 466-471.

Peterson, J. W., Petrasky, L. J., Seymour, M. D., Burkhart, R. S., & Schuiling A. B. (2012) Adsorption and breakdown of penicillin antibiotic in the presence of titanium oxide nanoparticles in water, *Chemosphere*, (87), 911-917.

Rodríguez C. E., y Villegas V.R.E., (2012). Caracterización de polímeros aplicando el método. *Revista de Métodos y Materiales*. 1 (12), 25-32.

Rainsford, K. D. (2009). Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*, 17(6), 275-342.

Saha, D., & Deng, S. (2009). Adsorption equilibria and kinetics of carbon monoxide on zeolite 5A, 13X, MOF-5, and MOF-177. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 54(8), 2245-2250.

Shaw, E.B., (1966). Mielitis transversa por inyección de penicilina. *Revista estadounidense de enfermedades de los niños*, 111 (5), 548-551.

Shearer, G. C., Chavan, S., Bordiga, S., Svelle, S., Olsbye, U., & Lillerud, K. P. (2016) Defect Engineering: Tuning the Porosity and Composition of the Metal-Organic Framework UiO-66 via Modulated Synthesis. *Chemistry of Materials*, 28(11), 3749-3761.

Sing, K. (2001). The use of nitrogen adsorption for the characterisation of porous materials. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 187, 3-9.

Skoog D.A., Holler F.J., Crouch S.R., Principios de análisis instrumental, Cengage Learning, sexta edición, México, 2008.

Steichen, S. D., Caldorera-Moore, M., & Peppas, N. A. (2013). A review of current nanoparticle and targeting moieties for the delivery of cancer therapeutics. *European journal of pharmaceutical sciences*, 48(3), 416-427.

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.

Suresh, K., & Matzger, A. J. (2019). Enhanced Drug Delivery by Dissolution of Amorphous Drug Encapsulated in a Water Unstable Metal–Organic Framework (MOF). *Angewandte Chemie*, 131(47), 16946-16950.

Taddei, M., Dümbgen, K. C., van Bokhoven, J. A., & Ranocchiari, M. (2016). Aging of the reaction mixture as a tool to modulate the crystallite size of UiO-66 into the low nanometer range. *Chemical Communications*, 52(38), 6411-6414.

Tai, S., Zhang, W., Zhang, J., Luo, G., Jia, Y., Deng, M., & Ling, Y. (2016). Facile preparation of UiO-66 nanoparticles with tunable sizes in a continuous flow microreactor and its application in drug delivery. *Microporous and Mesoporous Materials*, 220, 148-154.

Tulig, K., & Walton, K. S. (2014). An alternative UiO-66 synthesis for HCl-sensitive nanoparticle encapsulation. *RSC Advances*, 4(93), 51080-51083.

Užarević, K., Wang, T. C., Moon, S. Y., Fidelli, A. M., Hupp, J. T., Farha, O. K., & Friščić, T. (2016). Mechanochemical and solvent-free assembly of zirconium-based metal–organic frameworks. *Chemical Communications*, 52(10), 2133-2136.

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, H. L., Yeh, H., Li, B. H., Lin, C. H., Hsiao, T. C., & Tsai, D. H. (2019). Zirconium-Based Metal–Organic Framework Nanocarrier for the Controlled Release of Ibuprofen. *ACS Applied Nano Materials*, 2(6), 3329-3334.

Wang, Y., Lin, W., Yu, S., Huang, X., Lang, X., He, Q., ... & Chen, J. (2021). A biocompatible Zr-based metal-organic framework UiO-66-PDC as an oral drug carrier for pH-response release. *Journal of Solid State Chemistry*, 293, 121805.

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.

ANEXO 1. Cálculos para ibuprofeno

A continuación, se muestra el procedimiento con el cual se determinó la concentración de IBU retenida en la MOF.

En la Figura I, se presenta la curva de calibración de IBU.

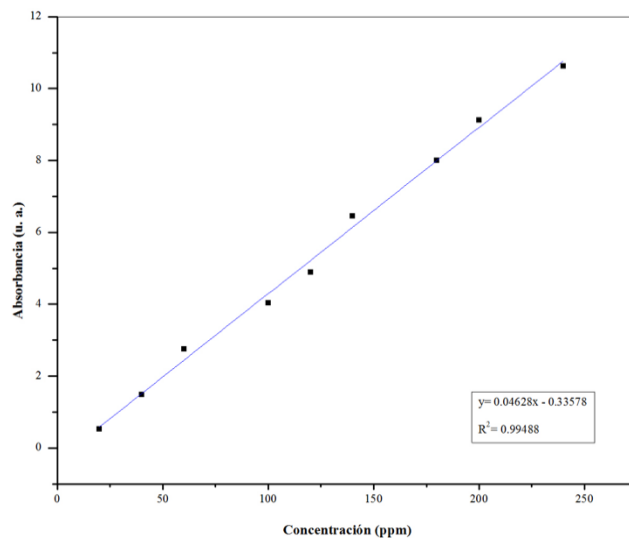


Figura I. Curva de calibración de IBU.

Con los datos de la linealización de la Figura I se obtuvo la ecuación 5

$$y = 0.04628x + 0.33578$$

ecuación 5

Los términos se denominaron de la siguiente manera:

$Y = \text{Absorbancia}$

$m = \text{pendiente}$

$x = \text{concentración}$

$b = \text{ordenada al origen}$

$C_o = \text{concentración inicial}$

$C_x = \text{concentración retenida en el líquido}$

$C_y = \text{concentración retenida en el material híbrido}$

A continuación, se describen los cálculos realizados para determinar la capacidad máxima de retención de IBU a partir de la curva de calibración.

$$Abs = m[c] + b$$

$$[C_x] = \frac{Abs - b}{m} \quad [C_x] = \frac{7.59 - 0.2236}{0.0013} \quad [C_x] = 5666.46 \text{ ppm}$$

$$C_y = C_o - C_x \quad C_y = (10000 - 5666.46) \text{ ppm} \quad C_y = 4333.54 \text{ ppm}$$

$$w_{ads} = 4333.54 \frac{mg}{L} (20 \text{ mL}) \left(\frac{1L}{1000 \text{ mL}} \right) = 86.6708 \text{ mg en } 0.5 \text{ g de MOF}$$

$$w_{ads} \text{ por g de MOF} = \frac{86.6708 \text{ mg}}{0.5 \text{ g}} = 173.34 \frac{mg}{g}$$

ANEXO 2. Cálculos correspondientes a la PGP

A continuación, se muestra el procedimiento con el cual se determinó la concentración de PGP retenida en la MOF.

En la Figura II, se presenta la curva de calibración de IBU.

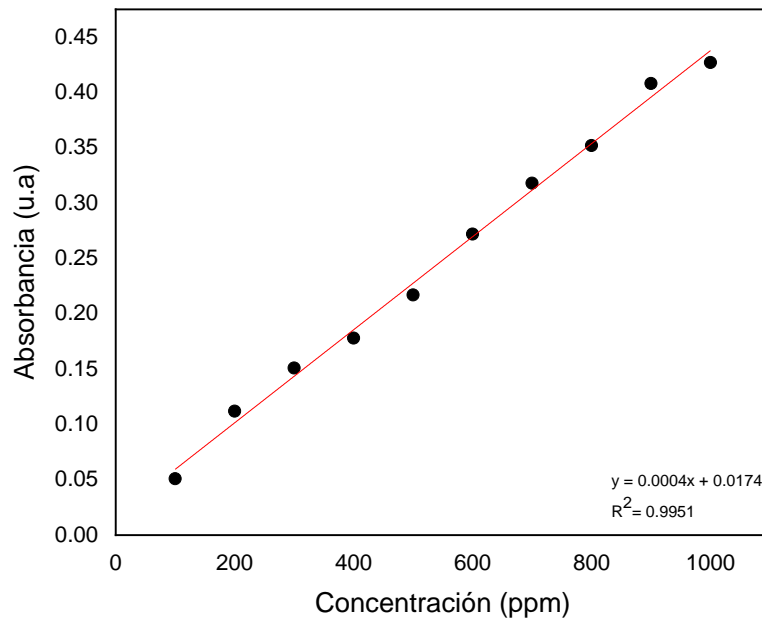


Figura II. Curva de calibración de la PGP.

Con los datos de la linealización de la Figura II se obtuvo la ecuación 6

$$y = 0.0004x + 0.0174$$

ecuación 6

Los términos se denominaron de la siguiente manera:

$Y = \text{Absorbancia}$

$m = \text{pendiente}$

$x = \text{concentración}$

$b = \text{ordenada al origen}$

$C_o = \text{concentración inicial}$

$C_x = \text{concentración retenida en el líquido}$

$C_y = \text{concentración retenida en el material híbrido}$

A continuación, se describen los cálculos realizados para determinar la capacidad máxima de retención de IBU a partir de la curva de calibración.

$$Abs = m[c] + b$$

$$[C_x] = \frac{Abs - b}{m} \quad [C_x] = \frac{0.084 - 0.0174}{0.0004} \quad [C_x] = 166.5 \text{ ppm}$$

$$C_y = C_o - C_x \quad C_y = (1000 - 166.5) \text{ ppm} \quad C_y = 833.5 \text{ ppm}$$

$$w_{ads} = 833.5 \frac{mg}{L} (20 \text{ mL}) \left(\frac{1L}{1000 \text{ mL}} \right) = 16.67 \text{ mg en } 0.5 \text{ g de MOF}$$

$$w_{ads} \text{ por g de MOF} = \frac{16.67 \text{ mg}}{0.5 \text{ g}} = 33.34 \frac{mg}{g}$$