

Liberación de Ibuprofeno usando la red metalorgánica de Zirconio UiO-66

Release of Ibuprofen using a Zirconium metal organic framework UiO-66

BÁEZ-GARCÍA, Diana Laura†, SANTANA-CRUZ, Alejandra y LOERA-SERNA, Sandra

Departamento de Ciencias Básicas, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Azcapotzalco

ID 1^{er} Autor: Diana Laura, Báez-García / ORC ID: 0000-0002-5055-6125

ID 1^{er} Coautor: Alejandra, Santana-Cruz / ORC ID: 0000-0001-8951-8145

ID 2^{do} Coautor: Sandra, Loera-Serna / ORC ID: 0000-0001-9562-3195

DOI: 10.35429/JOES.2019.18.6.8.15

Recibido: 11 de Enero, 2019; Aceptado 30 de Marzo, 2019

Resumen

En el presente trabajo se utilizó un tipo de red metalorgánica de zirconio conocida como UiO-66 (reportada por investigadores de la Universidad de Oslo, por lo que recibe el nombre de las siglas de la misma) para adsorber ibuprofeno y liberarlo en un medio simulando el pH de la sangre. La bioviabilidad y baja toxicidad de la red UiO-66 son las características por las que se eligió este nanomaterial para transportar un fármaco. Este proyecto implementó una metodología para la síntesis de UiO-66 a temperatura ambiente, lográndose además adaptar las técnicas de liberación in vitro de fármacos reportados en la literatura, a la liberación simulada de ibuprofeno empleando la red UiO-66. La simulación in vitro tuvo como finalidad determinar la eficiencia con que este material transporta y libera ibuprofeno hasta llegar a la sangre. Es por lo anterior, que las condiciones de simulación consideraron una temperatura fisiológica de 37 °C y un medio de liberación (solución amortiguada de fosfatos) con pH similar al de la sangre. Los resultados muestran que la liberación se llevó a cabo de forma gradual durante las primeras 24 h. Además, independientemente de la concentración inicial, la cantidad de ibuprofeno liberada fue la misma.

MOF, Ibuprofeno, UiO-66

Abstract

In the present work, a type of zirconium metal organic framework known as UiO-66 (reported by researchers from the University of Oslo, for which it is called acronym) was used to adsorb ibuprofen and release it in a medium simulating the blood pH. The bioviability and low toxicity of the UiO-66 are the characteristics by which this nanomaterial was chosen to transport a drug. This project implemented a methodology for the synthesis of UiO-66 at room temperature; it was also achieved to adapt the techniques of in vitro release of drugs reported in the literature, to the simulated release of ibuprofen using the UiO-66 framework. The aim of the in vitro simulation was to determine the efficiency with which this material transports and releases ibuprofen to the blood. Therefore, the simulation conditions considered a physiological temperature of 37 °C and a release medium (buffer solution of phosphates) with pH similar to the blood. The results show that the release was carried out gradually during the first 24 h. In addition, regardless of the initial concentration, the amount of ibuprofen released was the same.

MOF, Ibuprofen, UiO-66

Citación: BÁEZ-GARCÍA, Diana Laura, SANTANA-CRUZ, Alejandra y LOERA-SERNA, Sandra. Liberación de Ibuprofeno usando la red metalorgánica de Zirconio UiO-66. Revista de Sistemas Experimentales. 2019. 6-18: 8-15

† Investigador contribuyendo como primer autor.

Introducción

Desde tiempos remotos se han empleado fármacos para preservar la salud y prolongar la vida de los seres humanos. Sin embargo, existe una creciente necesidad por desarrollar tratamientos más eficaces que permitan alcanzar sitios específicos dentro del cuerpo humano. Muchos fármacos poseen efectos secundarios, pues al tratar el área afectada por una enfermedad, llegan a afectar tejidos sanos. La necesidad de atender este problema ha conducido a cambiar la forma de transportar e implementar nuevas tecnologías, que permitan al fármaco llegar a un sitio particular. Además, entre más localizada y prolongada sea su liberación en el cuerpo, es menos probable que se genere una resistencia del mismo.

Los trabajos pioneros para la adsorción de fármacos fueron llevados a cabo por Horcajada *et al.* (2006), mediante la síntesis de las redes metalorgánicas MIL-100 y MIL-101 (por sus siglas en inglés MIL= Materials of Institute Lavoisier), las cuales exhiben poros de gran tamaño (25-34 Å) y áreas superficiales específicas dentro del rango de 3100 y 5900 m²·g⁻¹. Más tarde, estos materiales nanoestructurados fueron empleados para almacenar en su interior ibuprofeno, un antiinflamatorio y un analgésico común (Horcajada *et al.*, 2010).

Los resultados mostraron que se logró una adsorción considerable en el material poroso, lo que se traduce en una alta capacidad de carga. Esta investigación representó un hito científico, pues permitió conocer por primera vez la interacción entre un ingrediente activo y una red metalorgánica como excipiente. Además, aportó información sobre la degradación *in vitro* del material bajo condiciones fisiológicas.

También se han alcanzado resultados satisfactorios empleando las redes metalorgánicas: MIL-53 (Horcajada *et al.*, 2010) y CD-MOF (CD=γ-ciclodextrina) (Hartlieb *et al.*, 2017). La síntesis de la red UiO-66 por Cavka *et al.* (2008), resultó en la obtención de un material cristalino de elevada porosidad. Estudios subsecuentes comprobaron la biocompatibilidad y capacidad de carga de este material (Ruyra *et al.*, 2015), razón por la cual se considera que esta MOF tiene potencial para su aplicación en farmacéutica.

Cunha *et al.* (2013a) estudiaron la adsorción de cafeína e ibuprofeno en la estructura UiO-66, logrando buenos resultados. Además, se evaluó la liberación de cafeína para su aplicación en cosmética, pero se observó baja estabilidad por parte del material en un medio fisiológico simulado (Cunha *et al.*, 2013b). A la fecha, se han llevado a cabo diversas pruebas de encapsulación y liberación de distintos fármacos, para el tratamiento de glaucoma, afectaciones óseas, proliferación de células cancerosas y administración de antiinflamatorios vía dérmica.

Zhu *et al.* (2014) comprobaron la efectividad de la UiO-66 como matriz portadora de alendronato, siendo liberada 10.5 % de la carga al transcurrir 96 h a un pH=7.4; por otro parte la encapsulación y liberación de tartrato de brimonidina para la medicación del glaucoma dio a conocer la fuerte interacción entre el fármaco y la red y su capacidad para dosificar entre 75 y 85 % de la carga en un rango de 6 a 8 días (Gandara-Loe *et al.*, 2018).

Por último, el enfoque que Rojas *et al.* (2018) tuvieron para la administración dérmica de ibuprofeno, proporciona una idea sobre la interacción entre el principio activo, la red y el medio de liberación. El medio elegido para este tipo de administración fue agua destilada, con el objetivo de simular la humedad de la piel; siendo notable la liberación del 46 % del fármaco al transcurrir un día, la cual se concluye fue debido a la hidrofobicidad de la molécula.

En el presente trabajo se propone una estructura estable y biocompatible como matriz portadora para la administración oral de ibuprofeno. La adsorción de ibuprofeno es de particular interés en esta investigación, debido a que no existen estudios previos sobre su liberación *in vitro* empleando la red UiO-66. Esta red metalorgánica de zirconio se ha caracterizado por ser de baja toxicidad, lo cual es de sumo interés en aplicaciones biotecnológicas. Se ha probado que es posible encapsular fármacos dentro de la UiO-66, por lo que se propuso una metodología para sintetizar el nanomaterial a temperatura ambiente, con el objetivo de determinar su capacidad para liberar ibuprofeno en un medio simulando la sangre.

La caracterización del material se realizó mediante: difracción de rayos X (DRX), espectroscopia de infrarrojo con transformada de Fourier (FTIR), análisis termogravimétrico (ATG) y microscopía electrónica de barrido (MEB) antes del encapsulamiento. Después de encapsular se caracterizó por DRX para verificar la presencia del fármaco y que se conserva la estructura. Mediante DRX se comprobó que la estructura de la UiO-66 se conserva aún después de la liberación.

Finalmente, la simulación *in vitro* tuvo como objetivo determinar la eficiencia con que este material transporta y libera ibuprofeno hasta llegar a la sangre, por lo que se realizaron pruebas empleando una solución PBS (por sus siglas en inglés, Phosphate Buffer Solution) a 37 °C; la solución se monitoreó mediante la técnica de espectroscopia de ultravioleta visible (UV-Vis) para conocer la concentración de ibuprofeno liberado dentro de un intervalo de tiempo específico.

Procedimiento experimental

1. Síntesis de la MOF UiO-66 a temperatura ambiente

La obtención de UiO-66 se llevó a cabo mediante síntesis no solvotérmica utilizando el procedimiento reportado por DeStefano *et. al* (2017) a temperatura ambiente. A esta metodología se le efectuaron algunas modificaciones. La síntesis se llevó a cabo en dos pasos:

Paso 1: En un matraz se adicionaron 0.712 mL de propóxido de zirconio ($Zr(OnPr)_4$), 7 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) y 4 mL de ácido acético. La solución se calentó por 2 h a una temperatura constante de 130 °C. Después de 1 h de calentamiento es posible observar una coloración amarilla, característica de la síntesis, la cual se intensifica hasta dar por concluida la reacción. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente en un vaso de precipitados.

Paso 2: La solución a temperatura ambiente se colocó bajo agitación para adicionar 75 mg de ácido tereftálico (BDC). Posteriormente, se sonicó por 30 s y se dejó en agitación a 200 rpm por 18 h.

Transcurrido este tiempo se observó la formación de una suspensión, la cual se centrifugó a 6000 rpm durante 15 min. Se recuperó el sólido húmedo y se colocó en la estufa a 50 °C. El sólido permaneció por 4 días para garantizar su secado. Para eliminar remanentes de reactivos y disolvente, el sólido se lavó con metanol bajo condiciones de reflujo. Se llevaron a cabo dos lavados. Para secar el sólido se colocó en la estufa (50 °C) por 4 h. Finalmente, el sólido se trituro empleando un mortero de ágata para obtener un polvo fino, el cual se caracterizó por diversas técnicas.

2. Técnicas de caracterización

La UiO-66 se caracterizó empleando las técnicas de difracción de rayos-X, espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier, análisis termogravimétrico y microscopía electrónica de barrido. A continuación se explican brevemente las condiciones de análisis.

2.1 Difracción de rayos-X (DRX). Se empleó un equipo Phillips X-PERT equipado con ánodo de cobre ($CuK_{\alpha} = 1.5406 \text{ \AA}$). Las muestras se analizaron a alto ángulo, en un rango de 4-50 (2 θ) con un tamaño de paso de 0.02 ° y tiempo de paso 0.04 s.

2.2. Espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR). Se utilizó un espectrofotómetro infrarrojo de la marca Perkin Elmer modelo Frontier con accesorio de reflectancia total atenuada (ATR) incorporado. Los espectros obtenidos se reportan en un intervalo de 4000 a 400 cm^{-1} .

2.3. Análisis termogravimétrico (ATG). La MOF se analizó utilizando un equipo de la marca TA Instruments modelo SDT Q600. El análisis se llevó a cabo empleando un incremento de temperatura de 10 °C por min hasta alcanzar la descomposición de la muestra a 800 °C.

2.4 Microscopía electrónica de barrido (MEB). Las micrografías se obtuvieron con un microscopio electrónico de la marca Zeiss con un voltaje de 2.0 kV.

3. Adsorción de ibuprofeno post-síntesis

La UiO-66 como sistema de liberación se constituyó en dos pasos mediante un encapsulamiento *ex situ*. 1) Se sintetizó el sólido de acuerdo con la metodología ya mencionada y 2) se adsorbió ibuprofeno (IBU) bajo las condiciones óptimas de impregnación reportadas por Cunha *et al.* (2013a). Se prepararon 20 mL de cada solución de impregnación: 5, 10 y 20 mg de IBU·mL⁻¹ de etanol (los sistemas obtenidos fueron denominados: IBU@(5), IBU@(10) e IBU@(20)). Se colocaron bajo agitación hasta la completa disolución.

Para la etapa de adsorción, se consideró la relación de peso reportada en la bibliografía, la cual indica debe ser de 4:1 para ibuprofeno y UiO-66 respectivamente. El líquido se separó del sólido y se guardó para su caracterización mediante UV-Vis.

4. Liberación de ibuprofeno simulando el tracto digestivo

Se simularon las condiciones de la sangre mediante una solución amortiguada de fosfatos (PBS) a pH=7.4. La solución PBS se preparó con: 4.03 g de NaCl, 0.11 g de KCl, 0.575 g de Na₂HPO₄ y 0.10 g de KH₂PO₄. Después, se elaboró una curva de calibración para ibuprofeno, empleando la solución PBS como disolvente y estándares de 20, 40, 60, 100, 120, 140, 180, 200 y 240 ppm.

La liberación del IBU se monitoreó mediante espectroscopia de UV-Vis utilizando el equipo Nanophotometer marca Implen. Se determinó λ_{\max} en 220 nm. Se llevó a cabo la simulación *in vitro* para cada sistema (IBU@(5), IBU@(10) e IBU@(20)) utilizando alícuotas de cada 5 min. Para esta determinación se utilizaron 20 mL de solución PBS y 20 mg de cada material.

Análisis y discusión de resultados

Propiedades fisicoquímicas de la UiO-66

Para verificar la estructura del material sintetizado a partir de la metodología reportada por DeStefano *et al.* (2017), se procedió a analizar el sólido mediante difracción de rayos-X.

En la Figura 1 se muestra el patrón de difracción simulado obtenido de la base de datos CSD (The Cambridge Structural Database), además del difractograma correspondiente a la UiO-66 sintetizada, en la región de 5-40° (2 θ). Se puede observar en la Figura 1 que ambos difractogramas son similares, lo cual corrobora que la estructura sintetizada es la UiO-66 y que además se trata de un material cristalino. Por lo tanto, la metodología para sintetizar la UiO-66 a temperatura ambiente, permite obtener un material de cristalinidad considerable para la aplicación que se persigue.

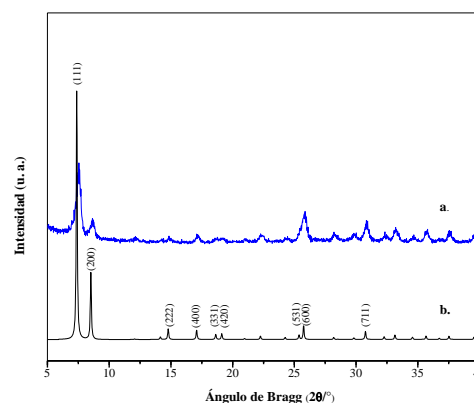


Figura 1 Patrón de difracción simulado (b) y difractograma DRX del sólido sintetizado (a)

Se determinó el tamaño de cristal a partir de los planos (111) y (200) del difractograma de la UiO-66 sintetizada (Figura 1). Se realizaron los cálculos correspondientes empleando la ecuación de Debye y Scherrer. El tamaño de cristal obtenido fue de 42 y 40 nm respectivamente. Mediante espectroscopia de infrarrojo por transformada de Fourier se analizó el material sintetizado. El espectro obtenido se muestra en la

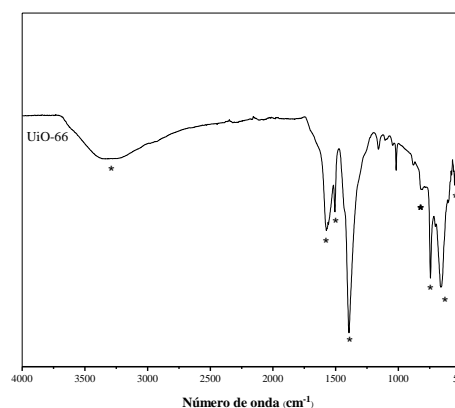


Figura 2. Para la asignación de las bandas principales del espectro FTIR, se consideraron los modos de vibración reportados por Valenzano *et al.* (2011).

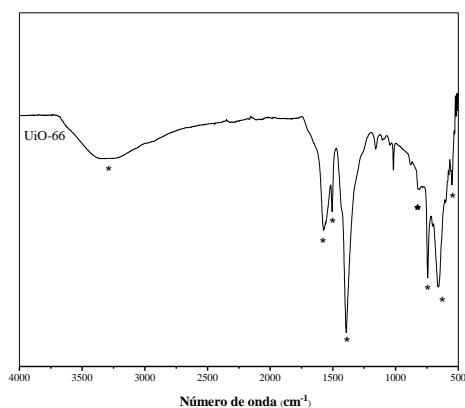


Figura 2 Espectro FTIR de la UiO-66 sintetizada

La banda de vibración centrada a 3400 cm^{-1} se asigna a la vibración de estiramiento del enlace O-H, correspondiente a las moléculas de solvente presente en la estructura. Las bandas de absorción observadas en el sólido UiO-66 a 1600 y 1400 cm^{-1} , se asignan a los modos de estiramiento asimétrico y simétrico de los enlaces que corresponden al grupo carboxilato (COO^-). Lo anterior confirma la presencia del ligante (BDC) en la estructura; además, se observa que su intensidad de absorción es fuerte debido a su elevada concentración. La banda situada en 1500 cm^{-1} se asocia al enlace $\text{C}=\text{C}$ del grupo aromático presente en el ligante. Las otras tres bandas características de este enlace se ven enmascaradas por los modos de vibración de los enlaces del grupo carboxilato.

En la región de la huella digital, a 814 y 750 cm^{-1} , se encuentran las bandas de absorción de los modos de vibración de deformación de los enlaces O-H y C-H (aromático). En cuanto al elemento zirconio, se identifican tres bandas a 480 , 550 y 630 cm^{-1} , las cuales corresponden a los modos de vibración de estiramiento de los enlaces Zr-OH , Zr(OC) y Zr-O , respectivamente.

En la Figura 3 se muestra el diagrama ATG de la UiO-66. Este perfil presenta cuatro etapas de descomposición de la muestra. Primeramente, se observa una pérdida de peso de 12.29% , antes de 100 °C , misma que se atribuye al proceso de liberación de H_2O o solvente ocluido en los poros. A continuación, se observa una pérdida de peso de 0.3% , la cual se asocia a la pérdida de disolvente (DMF).

Un tercer evento, de 315 °C a 400 °C , se atribuye a la pérdida de moléculas del ligante sin reaccionar, la cual equivale a un 6.85% wt de la muestra. Posteriormente, en el intervalo de 400 °C a 528 °C , se observa un cambio abrupto de descomposición, donde la pérdida de peso de la muestra es de 31.39% .

Este evento en específico, proporciona información relevante sobre la estabilidad térmica del material; pues en este intervalo, se descompone de manera significativa la estructura de la UiO-66. Por último, a partir de 528 °C se presenta una pérdida mínima de 0.65% hasta quedar solo material remanente de compuestos inorgánicos (ZrO). Se observa que la pérdida de peso total de la muestra es de 56.67% .

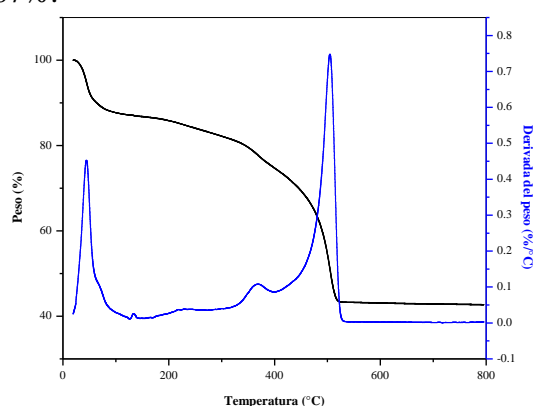


Figura 3 ATG de la UiO-66 sintetizada

En la Figura 4 se muestran las microfotografías de la MOF sintetizada. Como se puede apreciar, las partículas presentan una morfología definida, en forma de esferas, Figura 4b) y c). Se observan cavidades en el material con tamaño de entre 31 nm y 56 nm , Figura 4a). De acuerdo con el histograma presentado en la Figura 5, el tamaño de partícula se encuentra principalmente en un intervalo de 35 a 60 nm , con una mayor frecuencia en 50 nm .

El tamaño de partícula reportado en la bibliografía para este material se encuentra en un intervalo de 150 a 500 nm (DeStefano et al., 2017), por lo que las partículas obtenidas en esta investigación son de un tamaño considerablemente menor. Adicionalmente, la organización morfológica de las partículas no hace un sólido definido, si no que se presentan aglomeradas.

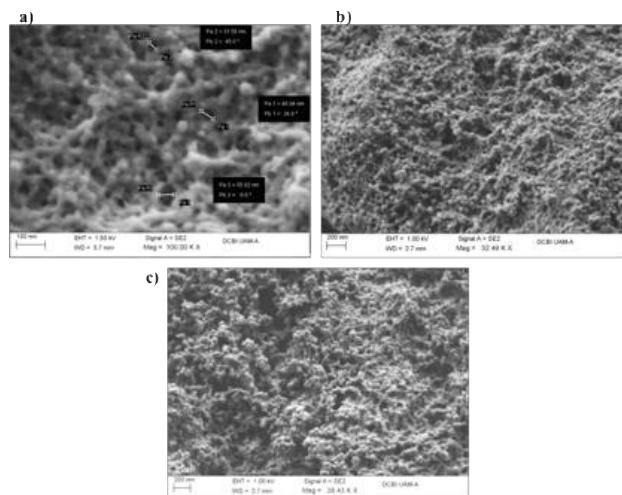


Figura 4 Micrografías de la MOF después de la síntesis, a) tamaño de cavidades, b) tamaño de partícula y c) organización morfológica de las partículas

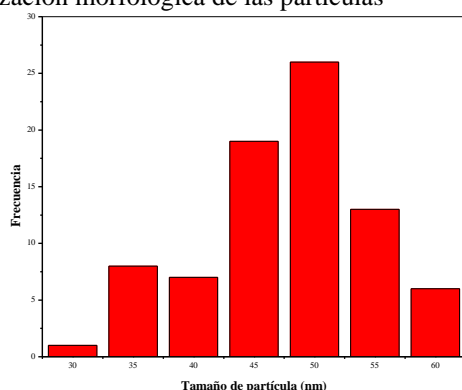


Figura 5 Frecuencia del tamaño de partícula

Adsorción de IBU en la UiO-66

Debido a la baja capacidad de solubilidad que tiene la molécula de ibuprofeno en solución acuosa ($0.05 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$), se empleó etanol para impregnar la MBA en el sólido sintetizado (Cunha et al., 2013a). La cantidad de IBU adsorbida por mg de MOF para cada sistema se muestra en la Figura 6. Empleando una solución de $5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ se obtuvo el sistema IBU@(5), en el cual se adsorbieron 3.9 mg de ibuprofeno por mg de UiO-66. En cuanto a la solución de concentración $10 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, se encapsularon 3.6 mg de ibuprofeno por mg de UiO-66. Finalmente, empleando una solución de $20 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ se lograron encapsular 3.8 mg de IBU por mg de MOF.

La cantidad adsorbida en cada sistema es muy similar sin importar la concentración de la solución de impregnación. Se alcanza una mejor adsorción en IBU@(20), la cual comparada con IBU@(5) es solo 2% mayor. Por lo contrario, para IBU@(10) la diferencia porcentual con respecto a IBU@(20) es de 8%.

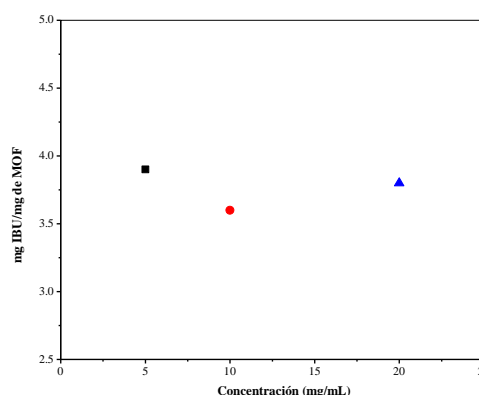


Figura 6 Cantidad de IBU encapsulada variando la concentración de impregnación (5, 10 y 20 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$; marcador azul, rojo y verde respectivamente)

Con los resultados obtenidos se determinó que la saturación de la solución de encapsulación no conlleva a una mejor adsorción, esto probablemente a que se llega a la cantidad máxima posible de IBU que se puede adsorber en el material. Esto implica que no es necesario saturar la solución con IBU, pues la concentración óptima de impregnación es de $5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, que es cuatro veces menor a la concentración de la solución más saturada.

Liberación de ibuprofeno simulando el tracto digestivo

En esta sección se presentan los resultados obtenidos de la liberación de los sistemas IBU@(5), IBU@(10) y IBU@(20). El seguimiento de la liberación se llevó a cabo empleando una técnica espectroscópica, mediante la cual se cuantificó la cantidad de MBA liberada en un rango de tiempo de 0 a 24 h. En la Figura 7 se muestra el espectro de absorción de ibuprofeno en el rango de UV visible, en el cual se puede apreciar una banda de absorción máxima en 220 nm al emplear una solución PBS como disolvente y el equipo Nanophotometer.

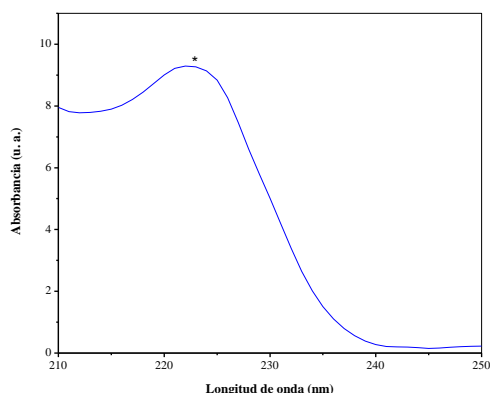


Figura 7 Espectro de absorción de ibuprofeno

En cuanto al sistema IBU@(5), se puede observar en la Figura 8 que la concentración de ibuprofeno aumenta paulatinamente durante el seguimiento espectrofotométrico. Transcurridas 24 h, se alcanza la liberación del 10, 12 y 10 % de la IBU para IBU@(5), IBU@(10) y IBU@(20), respectivamente. El perfil de liberación muestra que los sistemas son capaces de liberar la IBU de manera sostenida y modulada. Este comportamiento es ideal para el propósito de la presente investigación.

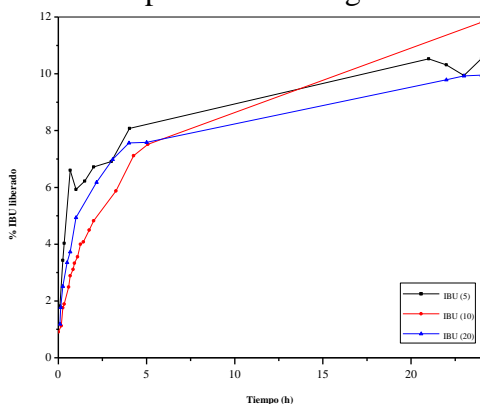


Figura 8 Perfil de liberación de los sistemas IBU@(5), IBU@(10) y IBU@(20) por 24 h

El comportamiento del sistema IBU@(10) resulta interesante, pues parece no asemejarse a los demás sistemas en cuanto a la tendencia que sigue el material al liberar IBU. Como se muestra arriba en la Figura 25, el sistema libera durante las primeras un porcentaje de carga menor con respecto a los demás, de tal forma que su curva se mantiene cerca y por debajo de las demás curvas de liberación. Después de seguir durante 6 horas la liberación, la cantidad de ibuprofeno liberado se dispara notablemente. Esta situación no es favorable debido a que no prolonga la liberación del IBU por más tiempo, lo cual se corrobora al término de la simulación *in vitro* (24 h), cuando se libera el 12% de la MBA encapsulada. Es posible

diferenciar dos etapas en la liberación de ibuprofeno: la primera durante el inicio (4 h), en donde se libera cerca del 8% de la carga y una segunda etapa más lenta donde se libera la carga restante (2 a 4 %) hasta transcurrir 24 h.

Conclusiones

En este trabajo se logró obtener la MOF UiO-66 mediante una variación de la síntesis reportada. Se comprobó la obtención de cristales de tamaño nanométrico por difracción de rayos X, los cuales poseen un tamaño de partícula de 42 nm y un parámetro de red de 20.6624 Å.

Por espectroscopia de infrarrojo, se asociaron las bandas de absorción a los modos de vibración y estiramiento de los enlaces presentes en la estructura de la MOF; esto corroboró la obtención del nanomaterial UiO-66. Además, de acuerdo con el análisis termogravimétrico se determinó que el mayor porcentaje de pérdida de masa del material ocurrió a una temperatura de 528 °C, donde es posible observar la degradación del material.

La cantidad de IBU adsorbida en el material resultó independiente de la concentración inicial, presentándose una capacidad de adsorción máxima de 3.9 mg. La liberación en las condiciones fisiológicas simuladas, se realizó de forma gradual y mantenida durante 24 h, con un porcentaje máximo de liberación de 12 %.

En el marco de esta investigación, se determinó que la UiO-66 es eficiente como material de liberación. De acuerdo con esto, el sistema más adecuado para liberar ibuprofeno sería IBU@(5), pues a una concentración baja de fármaco se alcanza aproximadamente la misma adsorción que con una solución saturada y el mismo porcentaje de liberación después de 24 h.

Recomendaciones

Durante la simulación *in vitro* se dificultó el filtrado de las partículas de la MOF, específicamente en las últimas horas de liberación, por lo que se sugiere el uso de una técnica HPLC (González, Bor & Amaro, 2019), para cuantificar de manera más precisa el ibuprofeno liberado. Además, la realización de la cinética de adsorción y de liberación para realizar cálculos específicos sobre las velocidades de los procesos.

Agradecimientos

BÁEZ-GARCÍA, Diana Laura, SANTANA-CRUZ, Alejandra y LOERA-SERNA, Sandra. Liberación de Ibuprofeno usando la red metalorgánica de Zirconio UiO-66. Revista de Sistemas Experimentales. 2019

Al CONACyT por el apoyo económico otorgado mediante el proyecto A1-S-31186. Al proyecto divisional CB006-16 de la UAM Azcapotzalco.

Referencias

- 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.
- Cunha, D., Gaudin, C., Colinet, I., Horcajada, P., 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.
- Maurin, G., & Serre, C. (2013a). Rationalization of the entrapping of bioactive molecules into a series of functionalized porous zirconium terephthalate MOFs. *Journal of Materials Chemistry B*, 1(8), 1101-1108.
- Cunha, D., Ben Yahia, M., Hall, S., Miller, S. R., Chevreau, H., Elkaïm, E., ... & Serre, C. (2013b). Rationale of drug encapsulation and release from biocompatible porous metal-organic frameworks. *Chemistry of Materials*, 25(14), 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.
- Gandara-Loe, J., Ortuño-Lizarán, I., Fernández-Sánchez, L., Alió, J. L., Cuenca, N., Vega-Estrada, A., & Silvestre-Albero, J. (2018). Metal-Organic Frameworks as Drug Delivery Platforms for Ocular Therapeutics. *ACS applied materials & interfaces*, 11(2), 1924-1931.
- González, M., Bor, M., & Amaro, R. (2019). Desarrollo y validación de un método analítico por HPLC para la determinación simultánea de ibuprofeno y tiocolchicósido en comprimidos. *Afinidad*, 76(586).
- Hartlieb, K. J., Ferris, D. P., Holcroft, J. M., Kandela, I., Stern, C. L., Nassar, M. S., & Stoddart, J. F. (2017). Encapsulation of Ibuprofen in CD-MOF and Related Bioavailability Studies. *Molecular pharmaceuticals*, 14(5), 1831-1839.
- Horcajada, P., Serre, C., Vallet-Regí, M., Sebban, M., Taulelle, F., & Férey, G. (2006). Metal-Organic Frameworks as Efficient Materials for Drug Delivery. *Angewandte Chemie International Edition*, 45(36), 5974-5978.
- Horcajada, P., Chalati, T., Serre, C., Gillet, B., Sebrie, C., Baati, T., ... & Chang, J. S. (2010). Porous metal-organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging. *Nature materials*, 9(2), 172-178.
- Rojas, S., Colinet, I., Cunha, D., Hidalgo, T., Salles, F., Serre, C., ... & Horcajada, P. (2018). Toward Understanding Drug Incorporation and Delivery from Biocompatible Metal-Organic Frameworks in View of Cutaneous Administration. *ACS omega*, 3(3), 2994-3003.
- Ruyra A., Yazdi, A., Espín, J., Carné- Sánchez, A., Roher, N., Lorenzo, J., ... & MasPOCH, D. (2015). Synthesis, culture medium stability, and in vitro and in vivo zebrafish embryo toxicity of metal-organic framework nanoparticles. *Chemistry-A European Journal*, 21(6), 2508-2518.
- 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.