

Adsorción de penicilinas en la red HKUST-1

Loera Serna Sandra*, Rodríguez Covarrubias Itzel, Bello García Luis Antonio, Santana Cruz Alejandra, Beltrán Hiram I.

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

*Autor para correspondencia: sls@correo.azc.uam.mx

Recibido:

2/junio/2018

Aceptado:

20/julio/2018

Palabras clave:

HKUST-1, penicilina, MOF

Keywords:

HKUST-1, penicillin, MOF

RESUMEN

La HKUST-1 es una de las redes metal orgánicas más estudiadas y que tiene un área superficial de más de 2000 m²/g. En este trabajo se utilizó para adsorber las penicilinas: cloxacilina sódica, amoxicilina, penicilina benzatínica, penicilina potásica y cefalexina, con el objetivo de evaluar el potencial de esta MOF en la dosificación y transporte de estos fármacos. La adsorción se realizó mediante dos metodologías: 1) el fármaco se puso en contacto con la solución que contenía el centro metálico, y fue la que presentó una mayor capacidad de adsorción, para penicilina benzatínica con un 18.91%. 2) el fármaco se incorpora mezclando con la solución que contiene a ligante orgánico, por esta metodología se pueden adsorber mejor las penicilinas, debido a que se mantiene la estructura. Los materiales obtenidos se caracterizaron mediante DRX, TGA y se determinó la capacidad de adsorción mediante UV-Vis. No existe evidencia del uso de este tipo de material como acarreador de fármacos, este trabajo abre la posibilidad de usar HKUST-1 en la liberación controlada de fármacos.

ABSTRACT

The HKUST-1 is one of the most studied organic metal networks and has a surface area of more than 2000 m²/g. In this work, penicillins were used to adsorb: cloxacillin sodium, amoxicillin, benzathine penicillin, potassium penicillin and cephalexin, with the aim to evaluate the potential of this MOF in the realisation and transport of these drugs. The adsorption was carried out by means of two methodologies: 1) the drug was put in contact with the solution that contained the metallic center, and was the one that presented a greater adsorption capacity, for benzathine penicillin with 18.91%. 2) the drug is incorporated by mixing with the solution containing an organic binder, by this methodology penicillins can be adsorbed better, because the structure is maintained. The materials obtained were characterized by DRX, TGA and the capacity of adsorption was determined by UV-Vis. There is no evidence of the use of this type of material as a drug carrier, this work opens the possibility of using HKUST-1 in the controlled release of drugs.

Introducción

El campo de los materiales porosos, ha experimentado un rápido desarrollo en las últimas décadas. Entre los materiales porosos desarrollados recientemente, se encuentran las redes metal orgánicas (MOF por sus siglas en inglés). Las MOF están formadas por iones metálicos que actúan como ácidos de Lewis y ligandos orgánicos (base de Lewis). Las MOF se pueden diseñar con estructuras flexibles, tamaños de poro bien definidos y altas áreas superficiales (Furukawa *et al.*, 2013).

Más allá de su gran interés en varios dominios, como la adsorción de gases, la catálisis, la separación de hidrocarburos, el almacenamiento de hidrógeno o de dióxido de carbono (Férey *et al.*, 2011; Murray *et al.*, 2009; Li *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2009; Ma *et al.*, 2009), una nueva aplicación para las MOF se centra en el área biomédica (Horcajada *et al.*, 2006). Los centros metálicos y los ligandos orgánicos que constituyen el material híbrido, pueden utilizarse como centros de adsorción, que dependen del tipo de adsorbato. Por lo que la aplicación de MOF en la carga y liberación controlada de fármacos se han convertido en un tema de gran interés en el campo de investigación actual (Yin *et al.*, 2012; Della Roca *et al.*, 2011; Horcajada *et al.*, 2006).

La HKUST-1 es una de las MOF más ampliamente estudiada, debido a sus extraordinarias propiedades, como tamaño de poro, capacidad de adsorción y la presencia de sitios de metal no coordinados. Dichas propiedades hacen que la HKUST-1 sea candidata para almacenamiento de gases, separación molecular y adsorción de gases (Granato *et al.*, 2012; Grajciar *et al.*, 2011; Borfecchia *et al.*, 2012; Feng *et al.*, 2013). Sin embargo, sólo unos pocos estudios han informado HKUST-1 sobre la absorción y el transporte de fármacos (Loera-Serna *et al.*, 2016; Supronowicz *et al.*, 2015). En 2006 se reportó por primera vez el uso de la MOF MIL53(Fe) en la adsorción de ibuprofeno (Horcajada *et al.*, 2006).

En este trabajo se eligió la MOF HKUST-1 como portador de penicilinas (cefalexina, amoxicilina, penicilina benzatínica, penicilina potásica y cloxacilina sódica); para confirmar la estructura tridimensional de la HKUST-1 y conocer en qué metodología se adsorbió la mayor cantidad de fármaco los materiales obtenidos se caracterizaron mediante: difracción de rayos X (DRX), análisis térmico gravimétrico (TGA) y espectrofotometría ultravioleta visible (UV-Vis).

Metodología

Síntesis de HKUST-1

HKUST-1 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento reportado previamente por Loera-Serna *et al.* (2013). La disolución del ligante orgánico se preparó con 0.5 g de ácido 1,3,5-bifeniltricarboxilato (BTC) disolviéndose en 150 mL de agua desionizada. La solución metálica se preparó con 0.9 g de nitrato de cobre y 50 mL de etanol. La solución metálica se adicionó por goteo a la solución orgánica, la mezcla se dejó agitar durante 24 h a 30 °C. Posteriormente el sólido se secó para su caracterización.

Adsorción de las penicilinas

Se elaboraron soluciones de 100 mg/L de los cinco fármacos: cloxacilina sódica, amoxicilina, cefalexina, penicilina benzatínica y penicilina potásica. En la metodología denominada fase orgánica, 50 mL de la solución que contenía a la penicilina se adiciono y se procedió con en la síntesis de la MOF con los pasos descritos previamente. Para la segunda metodología (denominada fase metálica) la disolución de la penicilina se adicionó a la solución metálica de nitrato de cobre y se procedió con la síntesis de la MOF.

Técnicas de caracterización

Los patrones de DRX se colectaron en un difractor de polvo (Philips X'PERT PRO) acoplado a un tubo de rayos X de ánodo de cobre. La radiación Cu K α (45 kV, 40 mA, $k = 1.5406 \text{ \AA}$) se seleccionó con un monocromador de haz difractado, con un tamaño de paso de 0,01 " , y un tiempo por paso de 0,9 s. Los experimentos TGA se realizaron con atmósfera de N₂ a una velocidad de 5 °C/min con un TA TGA Q500 (TA Instruments, EE. UU.) Los termogramas se obtuvieron de temperatura ambiente a 500 °C. El análisis espectrofotométrico (UV-Vis) se realizó usando un espectrómetro Shimadzu Pharm Spec UV-VIS (200-800 nm).

Resultados y discusión

Análisis estructural

En la Figura 1 se comparan los cinco difractogramas obtenidos para la fase metálica, con el de la referencia HKUST-1. Se observa que sólo la muestra que contiene cefalexina, penicilina potásica y cloxacilina, mantiene la estructura de HKUST-1 pero con algunas variaciones.

Mientras que las muestras que contienen los fármacos amoxicilina y penicilina benzatínica presentan una estructura correspondiente al polímero lineal que se forma cuando la HKUST-1 se desestabiliza en medios acuoso (Loera-Serna *et al.*, 2017). Las variaciones en las intensidades relativas de los difractogramas se atribuyen a la disminución de la cristalinidad, derivada del aumento en la cantidad de agua que se usó para disolver cada fármaco, en algunos casos además del aumento de la cantidad de agua, la presencia del fármaco cambia el pH de la solución.

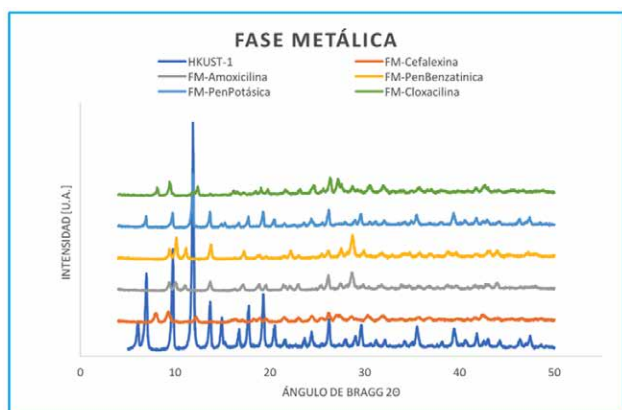


Figura 1. Comparación de difractogramas de las muestras obtenidas en la fase metálica con el de la HKUST-1.

La Figura 2 muestra los cinco difractogramas obtenidos cuando se agrega cada uno de los fármacos a la solución que contiene el ligante orgánico o como se denominó: fase orgánica. Los difractogramas se comparan con la MOF de referencia HKUST-1. Se observa que todos los difractogramas presentan los picos de difracción características de la HKUST-1. Solamente la cefalexina y amoxicilina presentan una intensidad relativa de los picos baja y se ve la presencia de picos adicionales atribuidos a otro compuesto cristalino.

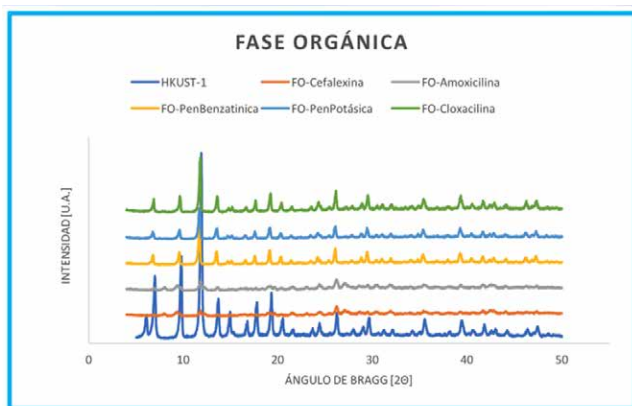


Figura 2. Comparación de difractogramas para la fase orgánica con el DRX de la HKUST-1.

En la Tabla 1 se presentan los valores obtenidos del parámetro de red de cada sólido con estructura de HKUST-1. El parámetro de red de la referencia (28.62 Å) es menor comparado con las MOF que contiene fármacos, en cualquiera de las dos metodologías estudiadas. Este aumento se atribuye a la inclusión de las moléculas de fármaco en la estructura. El mayor aumento se presentó para amoxicilina en la fase orgánica, mientras que el menor parámetro de red de las muestras que contiene fármacos fue para cloxacilina en la fase metálica.

Tabla 1. Parámetros de red de las muestras que tiene estructura tipo HKUST-1.

Muestra	Parámetro de red [Å]	
HKUST-1	28.62	
	Fase metálica	Fase orgánica
Cefalexina	-	28.88
Amoxicilina	-	29.14
Penicilina benzatínica	-	28.90
Penicilina Potásica	28.90	29.10
Cloxacilina	28.69	29.06

Estabilidad térmica

El análisis térmico gravimétrico permitió determinar el porcentaje de peso perdido en función a la temperatura, tanto para la HKUST-1, así como para la metodología de la fase orgánica, se decidió determina la estabilidad térmica de esta serie, ya que fue la que mantuvo la estructura de HKUST-1 en todas las adsorciones de las penicilinas propuestas. Del análisis de los termogramas se determinaron los datos presentados en la Tabla 2, sobre el porcentaje en peso perdido a 100 °C, la temperatura de degradación y el porcentaje de peso remanente. La pérdida de peso a 100 °C se asocia a la liberación de las moléculas de solvente que en este caso fueron agua y etanol. La referencia presenta una pérdida de 31.08 %, mientras que las muestras que contienen fármaco pierden una cantidad menor. Este resultado es indicativo de que las moléculas de fármaco ocupan los lugares que inicialmente ocupaban las moléculas de agua. La temperatura de degradaciones menor para todas las muestras que contienen fármaco, es decir la estructura se vuelve más inestable térmicamente cuando contiene

las moléculas de solvente, este resultado se podría atribuir a la baja cristalinidad de la estructura como se observó en DRX. Para el caso del material remanente, es de esperarse que las muestras que contiene fármaco presenten una mayor cantidad de material remanente, debido a la degradación del fármaco lo que aumentaría la cantidad de carbón formado. Este material remanente contiene óxido metálico y carbón.

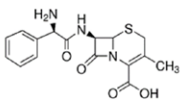
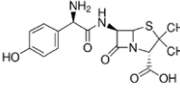
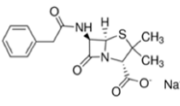
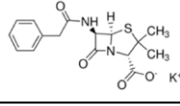
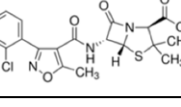
Tabla 2. Analisis de los TGA de las muestras obtenidas de la fase orgánica.

Sustancia	% de peso a 100 °C	T _{degradación} [°C]	% de material remanente
Cefalexina	31.08	320.05	23.13
Amoxicilina	20.27	278.16	28.35
Penicilina benzatínica	21.17	264.55	27.71
Penicilina Potásica	14.64	253.21	30.58
Cloxacilina	22.67	261.15	27.79

Adsorción de fármacos

En la Tabla 3 se presentan los resultados de adsorción de las penicilinas determinado mediante UV-Vis. Se observa que la menor adsorción se presenta con la molécula de menor peso molecular, demostrándose que los efectos estéricos son poco importantes en la adsorción usando HKUST-1. Esta molécula a diferencia de amoxicilina tiene un grupo -OH en el anillo aromático, es de esperarse entonces que se presenten menos interacciones entre la molécula y la superficie del absorbente. Para el caso de las moléculas de penicilina benzatínica y potásica, ambas son compuestos iónicos, por lo que además de interacciones de Van der Waals, se podrían presentar fuerzas electrostáticas. Finalmente, en el caso de cloxacilina el grupo halogenuro (-Cl) es capaz de generar una polaridad mayor de las cargas en el anillo aromático debido a la diferencia de electronegatividad, lo que generaría interacciones de mayor intensidad comparada con la amoxicilina y por ello se adsorbe en mayor cantidad.

Tabla 3. Estructuras de las penicilinas y capacidad de adsorción para las dos metodologías probadas.

Nombre y estructura	Peso Molecular [g/mol]	Fase Metálica [% _{adsorción}]	Fase Orgánica [% _{adsorción}]
Cefalexina 	347.39	7.47	9.21
Amoxicilina 	365.4	13.42	16.20
Penicilina benzatínica 	356.37	18.91	18.09
Penicilina potásica 	372.48	7.73	10.19
Cloxacilina 	457.86	14.81	15.61

Conclusiones

La metodología donde el fármaco se puso en contacto con la solución que contenía el cobre fue la que presentó una mayor capacidad de adsorción y fue para penicilina benzatínica con un 18.91%. En esta misma metodología se desfavoreció la formación de la estructura tridimensional para amoxicilina y penicilina benzatínica. Este resultado se atribuyó a la formación de complejos entre el fármaco y el cobre. Para las otras metodologías la estructura de la MOF se mantuvo. Una menor adsorción de los fármacos se presentó en la metodología post-síntesis, este resultado sugiere que los efectos estéricos cuando el fármaco tiene que difundir en la estructura se vuelven importantes y se desfavorece la adsorción. La metodología por la que se pueden adsorber mejor estos fármacos, debido a que se mantiene la estructura es mezclando el fármaco con la solución que contiene el

ligante orgánico. La estabilidad térmica de los materiales generados es menor comparada con la HKUST-1, este resultado se debe a la menor cristalinidad de la estructura y a las interacciones que se generaron entre los fármacos y la red de la MOF. Para el uso de estos materiales en la dosificación de fármacos es recomendable continuar con un estudio de liberación en distintos medios y un estudio de las propiedades toxicológicas, lo que complementaría y abriría la posibilidad del uso de HKUST-1 en esta línea de investigación.

Referencias

- Borfecchia E., Maurelli S., Gianolio D., Groppo E., Chiesa M., Bonino F., Lamberti C. (2012). Insights into adsorption of NH_3 on HKUST-1 metal-organic framework: a multitechnique approach. *The Journal of Physical Chemistry C*, 116: 19839-19850.
- Della Rocca J., Liu D., Lin W. (2011). Nanoscale metal-organic frameworks for biomedical imaging and drug delivery. *Accounts of Chemical Research*, 44: 957-968.
- Feng Y., Jiang H., Li S., Wang J., Jing X., Wang Y., Chen M. (2013). Metal-organic frameworks HKUST-1 for liquid-phase adsorption of uranium. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 431: 87-92.
- Férey G., Serre C., Devic T., Maurin G., Jobic H., Llewellyn P. L., Chang J. S. (2011). Why hybrid porous solids capture greenhouse gases?. *Chemical Society Reviews*, 40: 550-562.
- Furukawa H., Cordova K. E., O'Keeffe M., Yaghi O. M. (2013). The chemistry and applications of metal-organic frameworks. *Science*, 341: 1230444.
- Grajciar L., Wiersum A. D., Llewellyn P. L., Chang J. S., Nachtigall P. (2011). Understanding CO_2 adsorption in CuBTC MOF: comparing combined DFT-ab initio calculations with microcalorimetry experiments. *The Journal of Physical Chemistry C*, 115: 17925-17933.
- Granato T., Testa F., Olivo R. (2012). Catalytic activity of HKUST-1 coated on ceramic foam. *Microporous and Mesoporous Materials*, 153: 236-246.
- Horcajada P., Serre C., Vallet-Regí M., Sebba M., Taulelle F., Férey G. (2006). Metal-organic frameworks as efficient materials for drug delivery. *Angewandte chemie*, 118: 6120-6124.
- Lee J., Farha O. K., Roberts J., Scheidt K. A., Nguyen S. T., Hupp J. T. (2009). Metal-organic framework materials as catalysts. *Chemical Society Reviews*, 38: 1450-1459.
- Li S. L., Xu Q. (2013). Metal-organic frameworks as platforms for clean energy. *Energy & Environmental Science*, 6: 1656-1683.
- Loera-Serna S., Núñez L. L., Flores J., López-Simeon R., Beltrán H. I. (2013). An alkaline one-pot metathesis reaction to give a $[\text{Cu}_3(\text{BTC})_2]$ MOF at rt, with free Cu coordination sites and enhanced hydrogen uptake properties. *RSC Advances*, 3: 10962-10972.
- Loera-Serna S., Ortiz E., Beltrán H. I. (2017). First trial and physicochemical studies on the loading of basic fuchsin, crystal violet and Black Eriochrome T on HKUST-1. *New Journal of Chemistry*, 41: 3097-3105.
- Loera-Serna S., Zarate-Rubio J., Medina-Velazquez D. Y., Zhang L., Ortiz E. (2016). Encapsulation of urea and caffeine in $\text{Cu}_3(\text{BTC})_2$ metal-organic framework. *Surface Innovations*, 4: 76-87.
- Ma L., Abney C., Lin W. (2009). Enantioselective catalysis with homochiral metal-organic frameworks. *Chemical Society Reviews*, 38: 1248-1256.
- Murray L. J., Dincă M., Long J. R. (2009). Hydrogen storage in metal-organic frameworks. *Chemical Society Reviews*, 38: 1294-1314.
- Supronowicz B., Mavrandonakis A., Heine T. (2015). Interaction of Biologically Important Organic Molecules with the Unsaturated Copper Centers of the HKUST-1 Metal-Organic Framework: an Ab-Initio Study. *The Journal of Physical Chemistry C*, 119: 3024-3032.
- Yin Z., Wang Q. X., Zeng M. H. (2012). Iodine release and recovery, influence of polyiodide anions on electrical conductivity and nonlinear optical activity in an interdigitated and interpenetrated bipillared-bilayer metal-organic framework. *Journal of the American Chemical Society*, 134: 4857-4863.