



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS E INGENIERÍA DE MATERIALES**

Instituto de Investigaciones en Materiales

**“MOFS A BASE DE ESCANDIO COMO SISTEMAS PORTADORES
DEL ANTIOXIDANTE ÁCIDO FERULICO”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE:

Doctora en Ciencias e Ingeniería de Materiales

PRESENTA:

M. en C. Génesis Osorio Toribio

TUTOR PRINCIPAL:

Dr. Enrique Jaime Lima Muñoz

Instituto de Investigación en Materiales

COMITÉ TUTOR:

Dr. Ilich Argel Ibarra Alvarado

Instituto de Investigación en Materiales

Dr. Gerardo Leyva Gómez

Facultad de Química

**Ciudad de México, 2023
Enero**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A mis hijos:
Saori Arcos Osorio y Ender Arcos Osorio,
así como también a mi esposo Andrés Arcos Escudero*

Agradecimientos

Agradezco a todos aquellos que de alguna u otra forma apoyaron a la realización del presente trabajo.

Esta tesis fue posible con el apoyo del proyecto PAPIIT-IN205320; y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) que me otorgó la beca nacional para realizar mis estudios de posgrado de manera integral (Beca número 406070049).

Resumen

Un desafío de gran relevancia en el ámbito de la salud es garantizar la administración eficaz de los fármacos en el organismo mediante el uso de portadores no tóxicos. En la actualidad, los portadores convencionales exhiben una limitada capacidad de carga de fármacos. Ante este panorama, los sólidos híbridos porosos, con la capacidad de adaptar sus estructuras, composición química y porosidad para mejorar las interacciones fármaco-fármaco y las cargas elevadas, resultan muy adecuados para actuar como portadores en aplicaciones de administración. El tipo de materiales altamente porosos denominados redes metal-orgánicas representan una alternativa muy atractiva para las bioaplicaciones.

El presente estudio abordó el uso del MOF basado en escandio MFM-300(Sc) como plataforma con gran potencial para aplicaciones biomédicas, en particular como portador del antioxidante ácido ferúlico (FA), que son redes robustas y altamente porosas. También se discutieron cuestiones como la estabilidad, la citotoxicidad y la biocompatibilidad del MFM-300(Sc). Se realizaron ensayos físicos, químicos y biológicos al sistema, dada la naturaleza de la aplicación. Los resultados obtenidos contribuyeron a determinar que el MFM-300(Sc) resulta estable en condiciones fisiológicas (PBS), biocompatible (con las células de la piel humana) y un transportador eficaz de fármacos para la liberación controlada a largo plazo (a través de la piel humana) del antioxidante ferulato.

Índice

Agradecimientos	III
Resumen	V
1. Introducción	3
1.1. Planteamiento del problema y propuesta	4
1.2. Hipótesis y objetivos	12
1.2.1. Hipótesis	12
1.2.2. Objetivo general	12
1.2.3. Objetivos específicos	12
1.3. Justificación	12
2. Marco Teórico	15
2.1. Estado del arte	15
2.1.1. El estado de desarrollo histórico de los MOFs	16
2.1.2. Tendencias recientes de los MOFs	18
2.2. Los MOFs hacia su aplicación como sistemas de administración de fármacos	21
2.2.1. Evaluación sistemática de bioseguridad a los MOFs	21
2.2.2. Estabilidad y biodegradabilidad de los MOFs	22
2.2.3. los MOFs como candidatos prometedores	23
2.3. MOF para la administración cutánea	24
2.3.1. Estructura y diseño	25
2.3.2. Síntesis y caracterización	27
2.3.3. Carga, encapsulación y liberación de fármacos	29
2.3.4. MOF a base de escandio MFM-300(Sc)	33
2.4. Actividad antioxidante del Ácido Ferúlico (AF)	35
2.4.1. Mecanismo de acción antioxidante	35
2.4.2. Biodisponibilidad y absorción del AF	36
2.4.3. Desafíos en la administración del AF	36
3. Metodología experimental	37

3.1. Desarrollo del sistema FER@MFM-300(Sc)	37
3.1.1. Materiales	37
3.1.2. Síntesis del MOF MFM-300(Sc)	37
3.1.3. Activación del MOF MFM-300(Sc)	38
3.1.4. Síntesis del MOF FER@MFM-300(Sc)	38
3.1.5. Mediciones	38
3.2. Estudios <i>in vitro</i> y <i>ex vivo</i> del FER@MFM-300(Sc)	39
3.3. Modelado molecular del FER@ MFM-300(Sc)	42
4. Resultados y discusión	45
4.1. Previo a la carga del FER^-	45
4.2. Posterior a la carga del FER^-	46
4.2.1. Evaluación de la carga del FER^-	46
4.2.2. Cinética de liberación del FER^-	48
4.2.3. Evaluación de la permeación del FER^- en estudios <i>ex vivo</i>	49
4.2.4. Comprensión microscópica de las interacciones FER@MFM-300(Sc)	50
4.2.5. Evaluación del efecto antioxidante del FER^-	52
5. Conclusiones	55
Bibliografía	57

Índice de figuras

1.1. Afecciones en dermatitis atópica a causa de la contaminación por PM (material particulado).	5
1.2. Representación de la sección transversal de la piel humana.	6
1.3. Modelo simple de la estructura del estrato córneo: ladrillos y mortero. Este modelo hace hincapié en que los corneocitos constituyen la mayor parte del estrato córneo. El lípido intercelular forma el único dominio continuo, una observación que indica su relevancia para las vías de penetración vías de penetración.	7
1.4. Se muestran las posibles vías de permeación de activos a través del estrato córneo intacto.	8
2.1. Distribución del uso de MOFs en siete campos diferentes en (A) 2008 y (B) 2021. Datos de Web of Science.	19
2.2. Distribución del uso de los MOFs en seis aplicaciones médicas diferentes en 2021. Datos de Web of Science.	20
2.3. Niveles de estructura y composición de los MOFs: nivel 1, nodo y enlazador; nivel 2, unidad de construcción secundaria (SBU); nivel 3, estructura de marco interno; y nivel 4, morfología.	26
2.4. Sistema de bolsa de diálisis para estudios de perfusión de fármacos a través de una membrana semipermeable, promovidos por los diferentes gradientes de concentración entre los medios involucrados.	31
2.5. Representación de las celdas de Franz, que se ocupan en los estudios de permeación del fármaco.	32
2.6. Diagrama que ilustra el proceso de desprendimiento de las capas superficiales de la piel, a través de la técnica de Tape stripping.	32

3.1. Imágenes de células de Franz de: (a) tejido extendido y pretratado para su uso, (b) tejido colocado en celdas de Franz personalizadas para estudios de difusión con suspensiones de FER@MFM-300(Sc) y AF; y (c) tejido después del proceso de difusión.	41
3.2. Ilustración de la estructura optimizada por DFT de MFM-300(Sc) (izquierda), descripción de los diferentes tipos de átomos (arriba a la derecha) y sus correspondientes cargas (abajo a la derecha). Los átomos de Sc, C, O y H se representan respectivamente en amarillo, gris, rojo y blanco.	43
3.3. Ilustración de los iones Na^+ y FER^- mostrando sus tipos de átomos (izquierda) y sus correspondientes cargas atómicas (derecha). Los átomos de Na, C, O y H se representan respectivamente en color ocre, gris, rojo y blanco.	43
4.1. Vista de la estructura de MFM-300(Sc) a lo largo del eje b mostrando canales de 8.1 Å (izquierda); y vista de la coordinación de Sc(III) en MFM-300(Sc), mostrando $[BPTC^{-4}]$ y el grupo $\mu^2 - OH$ (derecha).	45
4.2. a) Muestra las células viables (verdes/positivas a la calceína) y muertas (rojas/positivas a la EthD-1) sembradas en placas de pocillos de cultivo pretratadas con diferentes concentraciones de MFM-300(Sc), Sc(III) y $BPTC^{-4}$ (20x de la Figura 4.2). b) y c) muestran el número total de células o el porcentaje de células viables y muertas respectivamente. Prueba ANOVA y prueba de comparaciones múltiples de Sidak. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$, *** $p < 0.0005$ y **** $p < 0,00005$. Las barras de escala corresponden a 100 μm	46
4.3. Cuantificación de la carga del fármaco: (izquierda) espectros de la curva de calibración, barrido absorbancia de absorbancia de FER^- en 1.0M PBS, pH=7.4 por espectrofotometría UV-vis con detección a 206nm. Rango de concentración de 5.3 a 87.5 $\mu g mL^{-1}$; y (derecha) ecuación correspondiente de FER^- Absorbancia=0.018 $[FER^-]$ -0.046 con un coeficiente de correlación de 0.999.	47
4.4. TGA de la FER@MFM-300(Sc) sintetizada con una tasa de 2°C/min (naranja), 5°C/min (azul) y la sal de FER^- (negro)	47

4.5. Patrones PXRD para el MFM-300(Sc) simulado (negro), el MFM-300(Sc) sintetizado (rojo), el MFM-300(Sc) después de la inmersión en PBS (1.0 M) durante 5 días y pH=7.4 (azul), el FER@MFM-300(Sc) (púrpura) y el MFM-300(Sc) después del experimento de liberación del fármaco (verde), demostrando la integridad estructural tras el contacto con el PBS durante (tiempo), tras la carga y la liberación del FER^- .	47
4.6. Isotherma N_2 de MFM-300(Sc) (negro) (área BET y volumen de poros de $1300m^2 g^{-1}$ y $0.56cm^3g^{-1}$, respectivamente) y FER@MFM-300(Sc) (rojo) (área BET y volumen de poros de $915m^2 g^{-1}$ y $0.39cm^3g^{-1}$, respectivamente). La disminución de la posición de MFM-300(Sc) indica la carga de FER en los poros del material MOF.	48
4.7. Comparación entre el perfil de liberación in vitro de la FER^- libre (círculos rojos) y la FER^- liberado desde el MFM-300(Sc) mediante la técnica de la bolsa de diálisis (círculos azules). Se realizaron cinco experimentos <i>in vitro</i> independientes para generar las barras de error (estadísticas). En el recuadro se muestra una representación esquemática de la liberación de FER^- desde el material FER@MFM-300(Sc).	48
4.8. Porcentaje de antioxidante retenido dentro de la piel; en los experimentos de permeación <i>ex-vivo</i> de FER^- utilizando la formulación FER@MFM-300(Sc), y utilizando una suspensión acuosa de AF libre.	49
4.9. Imágenes de microscopio electrónico de barrido de: (a) los MOFs MFM-300(Sc) y FER@MFM-300(Sc) con 16.15wt % de carga de FER^- ; (b) las dimensiones de un cristal representativo de MFM-300(Sc), ampliadas 5.000x.	50
4.10. Imágenes de microscopio electrónico de barrido del estrato córneo (SC) de la piel no tratada y tratada con FER^- libre y adsorbida en el sistema FER@MFM-300(Sc), antes y después de la técnica de eliminación de la cinta.	51
4.11. Funciones de distribución radial (RDFs) obtenidas a partir de cálculos MC a 310K. (a) en condiciones anhidras, interacciones entre los átomos O de las funciones COO^- de la FER^- y los átomos O de los grupos $\mu-OH$ del MOF. (b), en el estado hidratado, interacciones entre los átomos de oxígeno de las propias moléculas de agua (línea negra) y con los átomos de oxígeno de los grupos $\mu-OH$ (línea roja) del MFM-300(Sc) y con los átomos de oxígeno de los grupos funcionales carboxílicos (línea azul), éter (línea naranja) y fenol (línea verde) del FER^- .	51

4.12. Imágenes representativas de MC de la adsorción de FER^- en MFM-300(Sc) (a) en condiciones anhidras, mostrando el aducto simple entre los grupos carboxílicos de FER^- y los grupos $\mu - OH$ de la pared del poro e (b) hidratada, mostrando las interacciones de FER^- con moléculas de H_2O formando (1) un aducto simple con los grupos $\mu - OH$ de la pared del poro o (2) grupos en el centro del poro. Los átomos de Sc, O, C y H se representan respectivamente en amarillo, rojo, gris y blanco. Los átomos de MFM-300(Sc) se muestran translúcidos para mayor claridad. Los enlaces H se muestran en líneas azules discontinuas.	52
4.13. Espectros ^{13}C CP MAS RMN de: a) la sal $FER^- - Na^+$; b) MFM-300(Sc) y c) $FER@MFM-300(Sc)$. Las señales marcadas con * son bandas laterales de giro.	53
4.14. Gráficos de puntos de citometría de flujo de los fibroblastos dérmicos de la piel con y sin un tratamiento previo con un medio de cultivo suplementado con $FER@MFM-300(Sc)$ antes de la exposición al H_2O_2 . Los gráficos muestran las siguientes poblaciones: muertas (Q1; 7-AAD), doblemente teñidas (Q2; CellRox/7-AAD), no teñidas (Q3) y ROS positivas (Q4; CellRox). Todas las poblaciones se analizaron con las diferentes condiciones experimentales.	53

??

Capítulo 1

Introducción

En la actualidad se busca hacer frente a los efectos adversos de la contaminación en la salud, y más precisamente a los efectos sobre la piel. La estrecha relación que existe entre la piel y la contaminación ambiental del aire, se ha convertido en un punto crítico en la salud pública, siendo el material particulado (*PM*) el que más contribuye a la contaminación del aire. Este material, proviene principalmente de los procesos de combustión para generar energía. Para abordar este problema, se ha planteado reforzar la función de barrera de la piel, a través de la aplicación superficial de compuestos antioxidantes, que además de promover la protección de la piel, también disminuye los efectos del estrés oxidativo que se genera en los mecanismos moleculares intrínsecos del envejecimiento. Los antioxidantes se clasifican básicamente en dos grupos: endógenos y exógenos. Los antioxidantes exógenos se obtienen a través de la dieta y/o los suplementos. Los antioxidantes endógenos son sintetizados por el cuerpo.

Los antioxidantes endógenos desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de las funciones celulares óptimas y, por lo tanto, en la salud y el bienestar sistémicos. Sin embargo, bajo condiciones que soportan el estrés oxidativo, los antioxidantes endógenos pueden no ser suficientes, siendo necesario el uso de los antioxidantes exógenos para mantener las funciones celulares óptimas. De modo que, el uso regular de productos para el cuidado de la piel con dichos antioxidantes es cada vez más recurrente.

En este punto, es preciso mencionar que la aplicación tópica de antioxidantes es el enfoque más sencillo para fortalecer la piel. En comparación con la ingesta dietética de antioxidantes, la aplicación tópica permite: (1) mayores concentraciones para llegar a los tejidos, (2) mayor especificidad tisular y (3) efectos secundarios reducidos en otros órganos. Desafortunadamente, no todos los antioxidantes cruzan fácilmente la barrera del estrato córneo.

De ahí que actualmente, se han desarrollado una gran variedad de sistemas de administración de última generación que puedan mejorar la penetración en la piel y la estabilidad de los antioxidantes. Entre dichos sistemas se

encuentran, varios tipos de sistemas de emulsión, vesiculares o de partículas lipídicas, además de los nanoportadores.

Si bien dichos sistemas han mejorado la capacidad de los antioxidantes para llevar a cabo su función, aún presentan desafíos que se derivan de la poca solubilidad, estabilidad de vida útil limitada, fotoestabilidad comprometida y bajo grado de permeabilidad de la piel.

En los últimos años, las estructuras metal-orgánicas (o MOFs por sus siglas en inglés) han tenido un progreso impresionante debido a que integran estructura ajustable a través de iones metálicos casi infinitos o grupos unidos por ligantes orgánicos multidentados, además de que incluyen funcionalidad versátil, ajuste estructural y de composición. Como veremos más adelante en la sección 2.1, esta tecnología se está consolidando en las aplicaciones biomédicas, y en particular como sistemas de administración, como opciones terapéuticas viables. No obstante, aún presenta dificultades relacionadas con la bioseguridad y la biodegradabilidad. Por lo tanto, es necesario el desarrollo e investigación de nuevos MOFs, que sean útiles para tal propósito.

A continuación se describe con mayor detalle los problemas que incitan a la presente investigación, así como la propuesta que se plantea para solucionarlo.

1.1. Planteamiento del problema y propuesta

La contaminación del aire es una de las mayores amenazas medioambientales para la salud humana, junto con el cambio climático. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la contaminación del aire como la contaminación del ambiente exterior e interior por cualquier agente químico, físico o biológico que modifique las características naturales de la atmósfera.

La contaminación ambiental tiene su origen en numerosas fuentes de emisión, tanto naturales como antropogénicas. Esta última se ha convertido en la más importante a nivel mundial desde el inicio de la industrialización. Siendo, el proceso de combustión el que más contribuye a la contaminación del aire, en particular, la combustión de combustibles fósiles y la biomasa para generar energía. Estas fuentes producen *contaminantes primarios* de los cuales hay dos grupos principales; material particulado (PM) y gases (CO_2 , CO , SO_2 , NO , NO_2 , NO_x), incluidos los de peso molecular ligero hidrocarburos (compuestos orgánicos volátiles COV).

El PM se clasifica sobre la base de su diámetro aerodinámico. Las partículas que tienen menos de $10\ \mu m$ se denominan partículas PM_{10} , y se componen de partículas de polvo, emisiones industriales y emisiones de tráfico vehicular (Jain et al., 2016). Un tamaño de partícula PM más pequeño (menos de $2,5\ \mu m$) se define como PM fino ($PM_{2,5}$), procedente de compuestos orgánicos de carbono, nitratos y sulfatos. Finalmente, las partículas ultrafinas (UFP) tienen menos de $100\ nm$ de diámetro, y provienen principalmente del humo

del cigarrillo, los motores, los humos de cocina y la industria.

Adicionalmente, bajo ciertas condiciones atmosféricas, se producen *contaminantes secundarios* como el ozono (O_3) y los nitratos de peroxiacilo (PAN) -el peroxiacetilo es uno de ellos- a partir de reacciones fotoquímicas entre los contaminantes primarios (p. ej., NO_2) y la radiación ultravioleta (UV). Estos contaminantes permanecen bajos en la atmósfera (troposfera) y se asientan sobre áreas urbanas y rurales formando lo que normalmente se conoce como smog.

La contaminación del aire, es reconocida como uno de los principales contribuyentes a la carga mundial de enfermedades (Ezzati et al., 2002), debido a que diariamente más del 90 % de la población mundial esta expuesta a altos niveles de contaminación ambiental que tanto a largo como a corto plazo compromete la integridad de diversos sistemas de órganos (Polk, 2019), tales como los sistemas cardiovascular, pulmonar, nervioso central, reproductivo y tegumentario. A nivel mundial, se estima que la contaminación del aire por $PM_{2.5}$ es responsable por año de aproximadamente 0,8 millones de muertes prematuras y 6,4 millones de años de vida perdidos (Cohen et al., 2005).

Esta evidencia ha sido utilizada cada vez más por agencias nacionales e internacionales para informar políticas ambientales, y la cuantificación del impacto de la contaminación del aire en la salud pública se ha convertido cada vez más en un componente crítico en la discusión de políticas a medida que los gobiernos sopesan las opciones para el control de la contaminación.

Actualmente los estudios epidemiológicos y clínicos destacan una amplia gama de efectos adversos de la contaminación en la salud, pero hasta la fecha la información respecto a sus efectos sobre la piel sigue siendo limitada. La primera contribución a este enfoque se remonta a estudios epidemiológicos ambientales realizados por Daniell (1971), donde sugería que el envejecimiento extrínseco de la piel no solo estaba correlacionado con la exposición crónica a la radiación solar y el ozono, sino también a la contaminación por PM, en particular por el humo del cigarrillo. En la Figura 1.1 se muestran algunos de los estudios que se han sumado a la evidencia de la estrecha relación que existe entre las enfermedades de la piel y la contaminación ambiental del aire.

Hasta principios del siglo XX, se pensaba que la piel era completamente inerte e impermeable a los agentes externos. Sin embargo diversos estudios (Wiechers (1989), Singh and Singh (1993), Schaefer and Redelmeier (1996), Roberts (2007), Madison (2003)) han revelado que aunque la piel actúa como barrera, no es una barrera completa, convirtiéndose en una importante entrada al cuerpo debido a su gran superficie de aproximadamente $1.8 m^2$ (Pannatier et al., 1978). Como barrera suave y flexible que rodea los tejidos del cuerpo, la piel es lo suficientemente porosa como para absorber la humedad, absorber los medicamentos de los parches adhesivos y liberar aceites protectores, entre otros. Pero la misma porosidad también hace que

Pollutant	Diagnosis
PM ₁₀	Pigment spots, wrinkles, skin aging
PM ₁₀ , PM _{2.5}	Skin itching
PM _{2.5}	Skin itching
PM ₁₀	Current eczema
PM ₁₀	AD
PM _{2.5}	Eczema
PM ₁₀	AD
PM ₁₀ , PM _{2.5}	AD
PM ₁₀	Eczema
PM _{2.5}	Eczema, itchy rash
PM ₁₀	AD
PM _{2.5}	Allergen
PM ₁₀	AD

Figura 1.1: Afecciones en dermatitis atópica a causa de la contaminación por PM (material particulado).

la piel sea vulnerable a los contaminantes atmosféricos químicos y físicos pro-oxidativos.

En esencia, la piel consta de cuatro capas: el estrato córneo (epidermis no viable), las capas restantes de la epidermis (epidermis viable), la dermis y la hipodermis (ver Figura 1.2). También hay varios apéndices asociados: folículos pilosos, conductos sudoríparos, glándulas apocrinas y uñas.

Sin embargo, aunque la piel comprende un compartimento muy grande, la principal barrera a la absorción percutánea^{*} la proporciona el estrato córneo, el compartimento más delgado y pequeño, con un grosor de entre 10 y 20 μm .

Por debajo del estrato córneo se encuentra la epidermis viable (50-100 μm), un tejido fino y frágil que es responsable de la formación de la barrera cutánea. Seguido de la dermis (1- 2 mm), que proporciona la mayor parte del soporte mecánico de la piel, además de contar con una densa microvasculatura que está situada en el nivel más alto de la dermis, directamente adyacente a la epidermis, encargada de nutrir la piel. Los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y las sudoríparas se originan en la dermis y perforan el estrato córneo. Bajo la capa dérmica se encuentra la hipodermis (1-2 mm), que corresponde a la región donde se almacena la grasa. Esta región desem-

*La absorción percutánea, es un término global que describe el transporte de sustancias químicas desde la superficie exterior de la piel a la circulación sistémica (OECD, 2004).

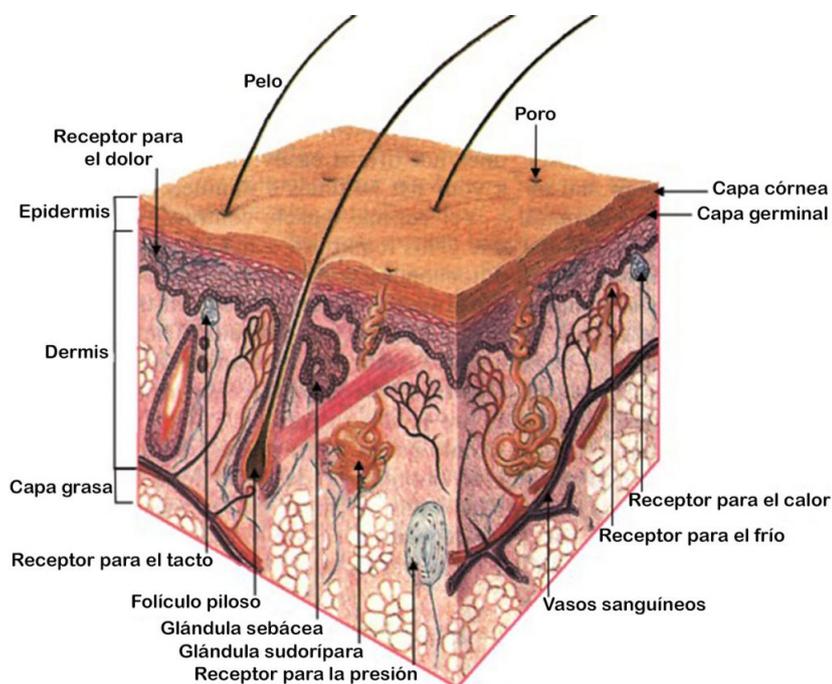


Figura 1.2: Representación de la sección transversal de la piel humana.

peña un importante papel en el almacenamiento de energía y el metabolismo, así como en el aislamiento térmico y la protección contra las lesiones, contribuyendo a la solidez de la piel. La Figura 1.2 describe la organización básica de la piel (Schaefer and Redelmeier, 1993).

Para mantener la función de barrera en condiciones normales de desgaste, el estrato córneo se somete a una síntesis continua por parte de la epidermis subyacente; un proceso complejo que requiere la proliferación y diferenciación de los queratinocitos, que son las células principales de la epidermis y representan el 90-95 % de las células epidérmicas (Freinkel and Woodley, 2001).

Los queratinocitos terminalmente diferenciados sufren profundas alteraciones a medida que migran a través de las capas suprabasales, lo que da lugar a la formación de restos celulares química y físicamente resistentes, denominados corneocitos, en una serie de procesos llamados cornificaciones. Paralelamente, las envolturas lipídicas cornificadas reemplazan las membranas plasmáticas de los queratinocitos anteriores y las células se aplanan, se conectan entre sí con corneodesmosomas y se apilan en capas para formar la barrera del estrato córneo.

Este nivel de barrera más externo está compuesto por una red de corneocitos y una matriz lipídica extracelular, organizada en una formación de "ladrillos y mortero" (ver Figura 1.3). Cabe destacar que la función de ba-

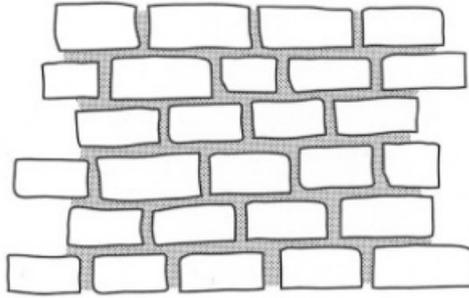


Figura 1.3: Modelo simple de la estructura del estrato córneo: ladrillos y mortero. Este modelo hace hincapié en que los corneocitos constituyen la mayor parte del estrato córneo. El lípido intercelular forma el único dominio continuo, una observación que indica su relevancia para las vías de penetración vías de penetración.

rrera no surge simplemente de la muerte, degeneración y compactación de la epidermis subyacente. Sino que también involucra mecanismos homeostáticos, en los que la cornificación y descamación** del estrato corneo están íntimamente relacionados, además de manifestarse de manera simultánea.

Cuando la función de barrera se ve alterada, la tasa de síntesis del estrato córneo aumenta progresivamente hasta que se restablece el equilibrio normal. En dicha recuperación intervienen señales específicas asociadas a la pérdida de la barrera cutánea. Los factores ambientales (alérgenos, agentes externos, radiación ultravioleta, etc.) pueden estimular respuestas proliferativas que conducen a los defectos de la barrera, dando así acceso a cantidades aún mayores del agente dañino; convirtiéndose en un círculo vicioso que además de acelerar la tasa de proliferación epidérmica, también provoca una disminución en el funcionamiento de la barrera.

Los dos principales mecanismos a través de los cuales la contaminación penetra la piel, son por el estrato córneo (permeación transcorneal) y por los apéndices de la piel (folículos pilosos y los conductos sudoríparos) (ver figura 1.4) (Lademann et al., 2005).

La permeación transcorneal puede dividirse en rutas más cortas, transcelulares, y rutas más largas, intercelulares para la penetración de compuestos hidrofílicos y lipofílicos, respectivamente. La absorción a través de los folículos pilosos y los conductos sudoríparos es la ruta más corta. Aunque las estructuras de apéndices de la piel representan el 0,1 % de la superficie total de la piel de 1.8 m^2 , sobresalen como vía para la penetración percutánea (Williams, 2021).

**El desprendimiento de corneocitos viejos y desgastados se corresponde con el reemplazo con células más jóvenes de la epidermis basal, en un proceso ordenado y, a menudo, imperceptible conocido como descamación (Milstone, 2004)

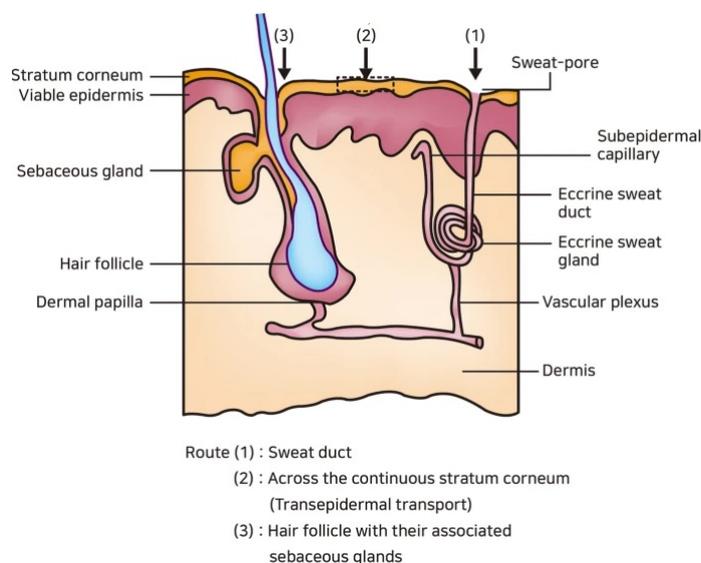


Figura 1.4: Se muestran las posibles vías de permeación de activos a través del estrato córneo intacto.

En el caso de la permeación transcorneal, esta sucede a través del estrato córneo y depende de factores químicos específicos de las sustancias que permea, tales como el peso molecular, la solubilidad en agua y en lípidos, la polaridad y el estado de ionización. Se ha postulado que las moléculas pequeñas que son tanto solubles en lípidos como en agua son las que se absorben más fácilmente a través del entorno esencialmente lipófilo del estrato córneo y el entorno hidrofílico de la epidermis (Alkilani et al., 2015).

Al ingresar los contaminantes del aire en la piel a través de nanopartículas generan quinonas^{***} que incrementan la cantidad de especies reactivas de oxígeno (ROS) y radicales libres dentro de la célula y sus mitocondrias, a un grado tal que llegan a superar las defensas antioxidantes innatas de la piel, incluyendo el agotamiento de las capacidades antioxidantes enzimáticas (glutación peroxidasa, glutación reductasa, superóxido dismutasa y catalasa) y no enzimáticas (vitamina E, vitamina C y glutación) (Weber et al., 1999).

Tras la interacción de las ROS y los radicales libres con las membranas plasmáticas de los queratinocitos ricas en lípidos, se inicia una reacción de peroxidación de lípidos que a su vez promueve la actividad proteolítica, la cual es capaz de degradar proteínas rompiéndolas en fragmentos (Twining (1994), Farage et al. (2008), Millis et al. (1992)). Aunado a lo anterior, las ROS también estimulan la liberación de mediadores proinflamatorios, dando

*** Las quinonas son moléculas altamente redox activas que pueden realizar un ciclo redox con sus aniones radicales de semiquinona que conducen a la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Bolton et al., 2000).

como resultado la acumulación de células fagocíticas^{***}, que por su parte generan más radicales libres, al mismo tiempo que desencadenan procesos de inflamación y alteraciones metabólicas.

Mientras que en el caso de la absorción de contaminantes ambientales a través de los apéndices de la piel, el PM penetra fácilmente en los folículos pilosos hasta una profundidad de 2 mm, siempre que su diámetro sea menor a $1,5 \mu\text{m}$ (Lademann et al., 2004). Alcanza células viables en las capas más profundas de la piel, como los melanocitos y, por lo tanto, servir como caballos de Troya al liberar xenobioticos (predominantemente sustancias químicas ambientales como los hidrocarburos aromáticos halogenados (HAH), los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) y otras sustancias relacionadas) que se unen y activan fácilmente al receptor de hidrocarburos de arilo (AhR)^{****}, iniciando así una cascada de reacciones relacionadas con el estrés oxidativo a la superficie y/o afectando directamente la función de las células de la piel.

Y aunque el daño causado por tales mecanismos generalmente se limita a la piel, también puede ir mucho más allá. Los contaminantes y los productos químicos que atraviesan la piel pueden contribuir a enfermedades como el asma, cáncer de mama (Cohen and Jefferies, 2019), Alzheimer y Parkinson, entre otras; por lo que los investigadores están explorando nuevas formas de mantener a raya las incursiones dérmicas.

No obstante, a pesar de que la absorción de contaminantes ambientales a través de la piel parece ser un problema complejo, una solución factible podría ser reforzar la barrera protectora que la piel ya proporciona, aplicando sobre su superficie compuestos antioxidantes, a fin de neutralizar los radicales libre y detener la cascada de destrucción celular.

Entre los muchos antioxidantes disponibles, el ácido ferúlico (AF) ha despertado un gran interés entre los científicos. El AF es uno de los ácidos fenólicos más abundantes distribuidos en las plantas, especialmente en cereales, frutas y verduras (Zhao and Moghadasian, 2008). Reconocido por su actividad antioxidante, el AF muestra un efecto protector de la piel contra daños cutáneos inducidos por los rayos UV, como el eritema, el foto-envejecimiento y la foto-carcinogénesis (Murray et al., 2008) además de ralentizar la tasa de rotura del ADN (Ghatak and Panchal, 2010).

Sin embargo, aún cuando el ácido ferúlico se introduce diariamente en el organismo humano con la dieta, su biodisponibilidad tras la administración oral es limitada, sobre todo en la zona de la piel. Por ello, la administración

^{***} Las células fagocíticas son células presentes en la sangre y otros tejidos animales con una respuesta inmunitaria innata que consiste en liberar productos que dañan a los microorganismos invasores. Estos productos incluyen especies reactivas de oxígeno como el superóxido, el peróxido de hidrógeno y el radical hidroxilo (Rosen et al., 1995).

^{****} El AhR es un factor de transcripción que se encuentra en varios tipos de células de la piel y que regula los efectos bioquímicos y tóxicos de un gran número de xenobioticos. (Abel and Haarmann-Stemmann, 2010)

de AF a través de la piel es una alternativa atractiva a la dosis oral. En torno a la administración tópica, es necesario desarrollar un método que mejore la penetración del AF a través de la piel a fin de garantizar su efecto terapéutico. Este método debería basarse en estudios sobre la penetración cutánea y los comportamientos farmacocinéticos del AF, como la absorción, la distribución y el metabolismo.

En este punto es importante considerar la fotodegradación del AF ante la exposición prematura a la luz solar, lo que no solo limita su vida útil, sino que también reduce su eficacia antes de que penetre en el estrato córneo (SC) (Antolovich et al. (2004)), que como ya vimos anteriormente, es la capa más superficial de la epidermis y actúa como barrera cutánea (Paudel et al. (2010), Pegoraro et al. (2012)).

Para eludir estas limitaciones, en el presente estudio se propone un método que consiste en encapsular el AF en los poros de las estructuras metal-orgánicas, también conocidas como Metal Organic Frameworks (MOFs por sus siglas en inglés), que además de prevenir el proceso de fotodegradación del AF también permitirá su liberación continua y sostenida en el tiempo.

Los MOFs son una clase de materiales híbridos porosos que integran una riqueza química y topológica única con una combinación casi infinita de iones metálicos y ligantes orgánicos multidentados (Furukawa et al. (2013), Jiang et al. (2016), Kitagawa et al. (2004)). Esta familia de sólidos porosos, se ha previsto para otras aplicaciones, que incluyen, entre otras, el almacenamiento de gases (Makal et al. (2012), Murray et al. (2009), Suh et al. (2012)), catálisis (Li et al. (2012), Sumida et al. (2012), Wu et al. (2012)), sensores (Chen et al. (2010), Cui et al. (2012), Kreno et al. (2012), Tchalala et al. (2019)), conductividad eléctrica (Sheberla et al. (2014), Sheberla et al. (2017)) y administración de fármacos (Chen and Wu (2018), Horcajada et al. (2012), Simon-Yarza et al. (2018)).

Los MOFs como sistema de administración de fármacos se han distinguido de los portadores de fármacos convencionales desarrollados hasta ahora (p. ej., micelas, liposomas, dendrímeros y nanopartículas de sílice mesoporosas (Gillies and Frechet (2005), Porter et al. (2007), Senapati et al. (2018), Zhang and Ma (2013), Zhang et al. (2012)), debido al gran potencial que ofrece para modular la carga útil del fármaco incorporado, así como también la cinética de liberación a través de una ingeniería fina de la dimensión de sus poros (tamaño / forma) y un ajuste fino de la naturaleza / fuerza de los sitios de adsorción que decoran sus paredes internas de los poros, a partir de la funcionalización de sus superficies externas (Liang et al., 2019).

Ahora bien, al contemplar cualquier material nanoportador para aplicaciones biomédicas se requiere cumplir con criterios tales como: (1) lograr una eficiencia óptima de carga del fármaco (Horcajada et al., 2012), (2) permitir la protección del fármaco para evitar cualquier degradación en condiciones fisiológicas, (3) asegurando una liberación gradual del fármaco una vez admi-

nistrado para evitar un “efecto de liberación explosiva” (Bellido et al. (2014), Li et al. (2017), Ruyra et al. (2015)) y (4) no tener efectos tóxicos en el cuerpo.

Dentro de este contexto, solo una pequeña fracción de MOFs porosos construidos a partir de iones metálicos biocompatibles cumplen con los requisitos arriba mencionados, por señalar solo algunos tenemos: Ca(II), Mg(II), Zn(II), Zr(IV), Ti(III) y Fe(III) (Chen and Wu (2018), Horcajada et al. (2012), Simon-Yarza et al. (2018)). No obstante, la mayoría de dichos MOFs experimentan una acelerada degradación en presencia de fosfatos, componentes esenciales en los fluidos corporales, luego, el colapso de la estructura es inducido por una complejación altamente favorable de las especies de fosfato a la mayor parte de los centros metálicos, por citar algunos casos tenemos, el Zr(IV), el Fe(III) y el Zn(II), entre otros (Bellido et al. (2014), Li et al. (2017), Ruyra et al. (2015)); mermando así las aplicaciones de los MOFs para la administración dirigida de fármacos.

Haciendo alusión a lo anterior, la evidencia experimental de la robustez química de los MOFs de Sc(III) ha demostrado que dichas estructuras cuentan con una alta estabilidad térmica, estabilidad al agua y estabilidad a diferentes valores de pH (de 1 a 11). En virtud de ello en este trabajo de investigación se propone utilizar la versatilidad de estos materiales, en particular el del MOF MFM-300(Sc) (también denominado NOTT-400 (Ibarra et al., 2011)), para incursionar en su aplicación como sistemas de administración transdérmica del AF. En adelante nombraremos a tal sistema como FER@MFM-300(Sc).

Concretamente, se estudiará lo siguiente:

- Las interacciones microscópicas que suceden en FER@MFM-300(Sc), utilizando par ello los cálculos de Monte Carlo (MC) y la teoría funcional de la densidad (DFT) combinados.
- La citotoxicidad de MFM-300(Sc) y sus componentes por separado, monitoreando su impacto en la viabilidad celular y la proliferación de fibroblastos dérmicos humanos.
- La cinética de liberación de FER@MFM-300(Sc) mediante estudios *in vitro* utilizando una técnica de difusión con bolsa de diálisis.
- La evaluación del efecto antioxidante en tejido humano del FER^- liberado de la matriz MFM-300(Sc), a través de ensayos de permeación *ex vivo* en celdas de difusión de Franz.
- La biodistribución del antioxidante de FER^- dentro de las capas de la piel. Empleando la técnica de Tape-Stripping con cinta adhesiva para eliminar la capa SC de la muestra de piel, en estudios *ex vivo*.

El creciente interés en el uso de Sc(III) para construir MOF porosos, se debe a que el ion Sc(III) tiene una densidad más baja que los iones de metales de transición divalentes comúnmente usados, como Zn(II) o Cu(II), y también puede favorecer altos números de coordinación para aumentar la estabilidad de la estructura.

1.2. Hipótesis y objetivos

1.2.1. Hipótesis

Es posible utilizar MOFs a base de escandio, en particular el MFM-300(Sc), como portadores de fármacos para la administración transdérmica del ácido ferúlico (AF).

1.2.2. Objetivo general

Analizar la estructura metal-orgánica MFM-300(Sc), como sistema portador de fármacos con actividad antioxidante.

1.2.3. Objetivos específicos

- Sintetizar y caracterizar el sistema MFM-300(Sc), para conocer su estabilidad y biocompatibilidad como sistema portador de fármacos.
- Evaluar si el sistema FER@MFM-300(Sc) permite la liberación transdérmica a largo plazo del felulato FER^- .
- Determinar si el FER^- conserva su biofuncionalidad tras ser liberado del sistema FER@MFM-300(Sc).

1.3. Justificación

El MOF MFM-300(Sc), informada por primera vez por Champness y Schröder (Ibarra et al., 2011), es de gran interés como material poroso por su excepcional estabilidad térmica y una capacidad de adsorción prometedora hacia una serie de moléculas, por ejemplo, H_2 (Ibarra et al., 2011), CO_2 (Ibarra et al., 2016), CH_4 (Ibarra et al., 2016), SO_2 (Zárate et al., 2019), H_2S (Flores et al., 2020), I_2 (Zhang et al., 2017) y H_2O (Álvarez et al., 2015), combinado con una alta estabilidad en diversos medios. Asimismo, este material muestra una fácil regeneración a temperatura ambiente.

Sin embargo, hasta la fecha los Sc(III)-MOFs nunca han sido investigado para aplicaciones de administración de fármacos. Argüimos que esto se debe principalmente a la controversia sobre la naturaleza biocompatible del

Sc(III). Por un lado, se demostró que el Sc(III) es reactivo frente a las proteínas debido a su capacidad para reemplazar al Ca(II) en muchos eventos bioquímicos causando efectos negativos en los sistemas enzimáticos y el metabolismo celular (Ford-Hutchinson and Perkins, 1971). Por otro lado, Sc(III) se utiliza con éxito como isótopo radiactivo en aplicaciones médicas (Szkliniarz et al. (2016), Szkliniarz et al. (2016)), y se demostró que una baja concentración de Sc(III) mejora positivamente la sobreproducción de antibióticos específicos y tiene un efecto antibacteriano beneficioso (Kawai *et al.*, 2007). Por lo tanto, esto insta críticamente a realizar un estudio exhaustivo sobre los Sc(III)-MOFs como posibles sistemas de administración de fármacos para abordar estas preguntas abiertas.

Para atender tales interrogantes, se recurre a ensayos de citotoxicidad, de estabilidad bajo condiciones fisiológicas, además de procesos de carga y descarga por parte del MOF.

La entrega dirigida de agentes terapéuticos a sitios específicos denota un gran desafío para los investigadores en ciencias biomédicas. Debido a que se requieren sistemas de administración de fármacos que mejoren el efecto terapéutico de las moléculas de fármacos mediante la mejora de su perfil farmacocinético, incluyendo el tiempo de retención, la biodisponibilidad, la biodistribución, la estabilidad química, la solubilidad y la especificidad para lograr un aumento en la eficacia de los medicamentos y una disminución de los efectos de adversos. Entre las ventajas de utilizar el MOF MFM-300(Sc) como sistema portador de agentes biológicos, se encuentra su capacidad de carga, además de su alta estabilidad química. De modo que queda por averiguar, entre otras cosas que ya se mencionaron anteriormente, la entrega controlada y sostenida a largo plazo de la carga, lo que evitaría tanto la degradación de ferulato como la reaplicación continua de este durante, relativamente, mucho tiempo.

Para ello se evaluó la capacidad de MFM-300(Sc) como vehículo de administración de fármacos, el AF se cargó inicialmente como especie ferulato (FER^-) dentro del MOF mediante un proceso de impregnación simple, es decir, una solución acuosa de ácido ferúlico (AF) a $pH = 9$. Se empleó la espectroscopia de absorción UV-vis para monitorear la concentración de FER^- durante el proceso de impregnación, para posteriormente corroborar el contenido de fármaco mediante el análisis TGA. Además, de realizar análisis de difracción de rayos X en polvo de la matriz cargada de fármaco FER@MFM-300(Sc) (el ferulato se adsorbe como FER^- y Na^+ para verificar que la muestra no modifica la estructura cristalina de MFM-300(Sc) durante el proceso de impregnación, mientras que las medidas de adsorción de N_2 fueron utilizadas para revelar si existe o no una disminución del área de Brunauer, Emmett y Teller (BET) y volumen de poro con respecto al sólido prístino.

La cinética de liberación del fármaco de FER@MFM-300(Sc) se evaluó

más a fondo mediante estudios *in vitro* utilizando una técnica de difusión con bolsa de diálisis. Asimismo, se recurre a estudios de permeación para determinar la cantidad de antioxidante difundido a través de la barrera de la piel (referido como difusión sistémica), mediante ensayos de difusión de Franz y la técnica de Tape-Stripping.

Finalmente, para examinar si el fármaco terapéutico conservó sus efectos farmacológicos antioxidantes después del proceso de liberación a largo plazo, se probó la eficacia antioxidante de FER^- , liberado del vehículo microporoso (MFM-300(Sc)), mediante el control de las especies reactivas de oxígeno (ROS) producido en los fibroblastos dérmicos de la piel al ser tratados con H_2O_2 .

Capítulo 2

Marco Teórico

2.1. Estado del arte

De forma sencilla y concisa, los MOFs son materiales poliméricos híbridos compuestos por iones/clusters metálicos y un ligante orgánico que dan lugar a materiales que contienen poros potenciales, con tamaños de poros entre 0.4 y 6nm, lo que es ideal para aplicaciones de captura, almacenamiento y / o entrega. De hecho, la IUPAC incluye en la definición de estos materiales la presencia de huecos potenciales (Batten et al., 2013).

Una de sus ventajas clave en comparación con sus homólogos orgánicos (carbonos) o inorgánicos (zeolitas, sílice), es la posibilidad de ajustar fácilmente su composición mediante un cambio del metal y / o el ligante orgánico. Los posibles ligantes son casi infinitos, desde policarboxilatos, fosfonatos, sulfonatos, imidazolatos, aminas, piridilo, fenolatos, etc. Al igual que la gran cantidad de iones metálicos (di-, tri-, o tetravalentes, incluidas tierras raras) que pueden participar en los MOFs. Luego, la amplia variedad de combinaciones posibles entre ligantes orgánicos y iones metálicos ofrece un número teóricamente infinito de materiales con un extenso repertorio de propiedades estructurales, químicas, ópticas, magnéticas y eléctricas.

Aunado a ello, la diversidad de ligantes orgánicos funcionalizados que pueden asociarse con las partes inorgánicas, representa otra ventaja de los MOFs con la posibilidad de acoplar durante o después de la síntesis diversas funcionalidades orgánicas (polares, apolares), cambiando así las propiedades fisicoquímicas del sólido (Moghadam et al., 2017).

En virtud de lo antes mencionado, los MOFs se posicionan entre los sólidos porosos como sistemas con una versatilidad fisicoquímica excepcional que les confiere propiedades y aplicaciones sin precedentes. De ahí que entre 1994 y 2019, los MOFs se han utilizado ampliamente en diferentes campos, como la catálisis (Jiao et al., 2018b) el almacenamiento de gases (Li et al., 2018a), la purificación (Lin et al., 2019b), la separación (Zhao et al., 2018), la energía (Hou and Xu, 2019) o los sensores (Carrasco, 2018), pero sin duda

su aplicación en medicina ha destacado sobre ellas durante el periodo 2014 a la fecha debido al impacto en temas relacionados con la salud humana.

A continuación, se exponen brevemente los manuscritos publicados en la literatura en relación con las áreas comentadas antes de prestar atención a la medicina, las razones y las fuerzas impulsoras y responsables del cambio de tendencias en términos de aplicabilidad, la evolución y el estado del arte de este campo de acuerdo con la maduración de la tecnología MOF, algunos ejemplos relevantes y pioneros, y una discusión crítica centrada en las principales ventajas e inconvenientes del uso de los MOFs en el campo de la medicina.

2.1.1. El estado de desarrollo histórico de los MOFs

Considerar los MOFs como polímeros híbridos en sí mismos, en la frontera entre los materiales orgánicos e inorgánicos, es esencial para entender su vertiginosa evolución y establecer una conveniente contextualización. A diferencia de otros materiales híbridos o compuestos avanzados, los MOFs manifiestan ambas características tras ser obtenidos en un solo paso mediante síntesis solvotérmicas, sonoquímicas, asistidas por microondas, electroquímicas o mecanoquímicas, al simplemente mezclar los componentes convenientes bajo condiciones de reacción singulares (temperatura, presión, naturaleza y polaridad del disolvente, concentración y proporción de sales metálicas/ligantes orgánicos, presencia o ausencia de aditivos o moduladores, entre otros).

Yaghi es, sin duda, el pionero del desarrollo de los MOFs tal y como los conocemos hoy en día. Junto con Michael O’Keeffe, se les considera los padres de la química reticular (Yaghi (2016), Yaghi (2019a)). Aunque el concepto “metal-organic frameworks” se introdujo por primera vez en 1994 (Yaghi et al., 1994), la fabricación de materiales metal-orgánicos extendidos se demostró hace más de un siglo, en 1897, cuando Hofmann y Küspert prepararon con éxito una estructura abierta formada por iones Ni^{2+} , moléculas de cianuro, amoníaco y moléculas de benceno (Hofmann and Küspert, 1897).

Se puede considerar que fue hasta 1989 que el campo de los MOFs se consolidó, cuando Hoskins *et al.* prepararon una red basada en cobre a partir de un complejo de cobre-acetonitrilo sustituyendo los ligantes por el ligante 4,4',4'',4'''-tetracianotetrafenilmetano (Hoskins and Robson, 1989).

Aun así, fue necesario casi una década para que estos materiales tuviesen aplicaciones prácticas, probando su rendimiento como las zeolitas, sus contrapartes inorgánicas puras, de una manera más eficiente.

En 2001, el primer trabajo que probó el uso de los MOFs como sistemas eficientes de separación/adsorción de gases fue publicado por Fletcher et al. (2001). Los autores estudiaron la adsorción de diferentes gases en un MOF de $Ni^{2+}/4,4'$ -bipiridina, evidenciando por primera vez las interacciones específicas que se producen entre los huéspedes y grupos funcionales situados

en las paredes internas de los poros de esta red flexible.

Un año después, el equipo del profesor Yaghi presentó el primer sistema de almacenamiento de gas basado en MOF isorreticulares construidos a partir de clusters octaédricos de Zn-O-C y enlaces de benceno (Eddaoudi et al., 2002). Partiendo del conocido MOF-5, los autores efectuaron varias modificaciones de los ligantes de forma estratégica para ampliar el tamaño de los poros manteniendo constante la topología bruta. Dicha estrategia radica en la capacidad de controlar y dirigir la reticulación de los bloques de construcción en redes extendidas, y constituye un tema recurrente durante los últimos años en la tecnología de los MOFs en los que se pretende apuntar propiedades específicas (Bitzer and Kleist (2019), Feng et al. (2019b), Tahmouresilerd et al. (2019), Schukraft et al. (2017)). Asimismo, este trabajo supuso la primera evidencia del efecto crítico de las condiciones de reacción, como la concentración de los materiales de partida, obteniendo así redes tanto interpenetrantes como no interpenetrantes, con un impacto crítico sobre el volumen de poros del material final, con sólo diluir la concentración de metales y ligantes.

También en 2002 se presentó el primer sistema sensor potencial basado en cationes lantánidos trivalentes (Eu, Tb, Ce) y ácido 2,6-naftalenodicarboxílico (Wang et al., 2002). La emisión de los polímeros en el rango visible al ser irradiados con luz UV mostró por primera vez la viabilidad de estos materiales para el desarrollo de sensores. Si el trabajo anterior demostró la posibilidad de obtener MOFs isoreticulares cambiando la naturaleza del ligando, este ejemplo constituyó el primer trabajo en el que se obtuvieron MOFs isoestructurales sustituyendo el catión metálico. No obstante, fue hasta 2007 cuando Chen *et al.* desarrolló otro MOF basado en lantánidos utilizando ácido trimésico, que esta tecnología fue utilizada para la cuantificación de especies moleculares en muestras reales (Chen et al., 2007).

Posteriormente se han ido sumado varios trabajos en los que los MOFs son utilizados para detectar humedad (Liu et al., 2011), pH (Harbuzaru et al., 2009), cationes metálicos (Chen et al., 2009), compuestos orgánicos volátiles (Khoshaman and Bahreyni, 2012), gases (Achmann et al., 2009) o explosivos (Lan et al., 2009) e incluso, en 2012 desarrollaron un sensor de glucosa basado en ZIF-8, un MOF formado por Zn y 2-metilimidazol, aplicándose con éxito en muestras de suero sanguíneo humano. (Hou et al., 2012).

En este contexto, el primer trabajo concerniente a las aplicaciones biomédicas apareció en 2006 por Horcajada et al. (2006). Considerada como la pionera del uso de MOFs en medicina al día de hoy, tras demostrar por primera vez el enorme potencial de estos materiales en la administración de fármacos. En dicho trabajo, también se presentó una comparación entre los MOFs y otros sistemas de administración consolidados, introduciendo la metodología "híbrida" frente a los materiales orgánicos e inorgánicos puros. La comparación con otros materiales inorgánicos mesoporosos, como el

MCM-41, demostró que los MOFs de Cr-tereftalato MIL-101 cuentan con una mayor capacidad de carga y tiempos de entrega más largos, lo que es de suma importancia para una administración persistente y eficiente. Por otro lado, en el caso de los MOFs de Cr-tereftalato MIL-100 y MIL-101 se estudió la adsorción de ibuprofeno, siendo este último capaz de captar incluso cuatro veces más ibuprofeno (1,4 g/MOF) que su homólogo de tereftalato como consecuencia de los mayores tamaños y volúmenes de poro. Por último, se ensayó la cinética de liberación *in vitro* en fluidos corporales simulados, encontrando diferentes regímenes según las interacciones del ibuprofeno sobre/dentro del MIL-101. Inicialmente, el fármaco mostró algunos procesos de difusión a través de la estructura porosa del material mientras que la fracción final del fármaco se liberaba lentamente debido al tamaño de los poros y a las interacciones iónicas, ya que el fármaco se cargaba en forma de anión y de interacciones $\pi - \pi$, tardando seis días en conseguir una liberación completa.

Desde entonces, y teniendo en cuenta el crecimiento exponencial en el campo de las bio-aplicaciones, han aparecido trabajos novedosos que han ampliado el ámbito de aplicación de los MOFs según las nuevas tecnologías, las metodologías de fabricación y el diseño bajo demanda de nuevas estructuras para sortear los problemas más relevantes encontrando nuevas propiedades fascinantes. Entre las bio-aplicaciones que han surgido para los MOFs se encuentran, además de su uso en la administración de fármacos, la terapia fotodinámica, o la imagen y el diagnóstico *in vivo*. Superando la primera aplicación considerablemente a las demás, los últimos años.

A continuación se muestra la tendencia de los MOFs en diversas áreas y cómo esta apunta a las bio-aplicaciones de manera consistente.

2.1.2. Tendencias recientes de los MOFs

Tomando en consideración sólo los manuscritos relativos a las aplicaciones de los MOFs, es posible distinguir siete campos principales: catalisis, almacenamiento, energía, medicina, separación, purificación y sensores.

En 2008, las aplicaciones relacionadas con el almacenamiento fue el campo más amplio en el que los MOFs representaron un papel importante, particularmente en lo que respecta a los gases. Registrando hasta ciento diez publicaciones, que representan un notable 44.2/% sobre el total de aplicaciones, mientras que la medicina sólo representó el 3.6/% (9 trabajos). Este comportamiento puede explicarse por la escasa capacidad de estos materiales, pertenecientes a las primeras generaciones, para las aplicaciones médicas reales. La separación (21.7/%, 54 publicaciones) y la catálisis (15.3/%, 38) fueron los otros campos en los que se centró la aplicabilidad de la tecnología MOF en 2008. Sólo la purificación (1.6/%, 4) y los sensores (0.8/%, 2) dieron lugar a menos artículos que la medicina en ese momento.

La constante y significativa evolución en las metodologías de fabrica-

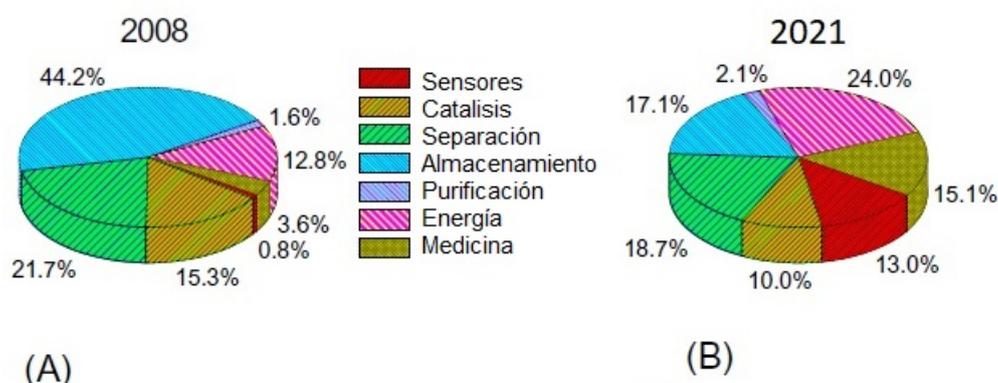


Figura 2.1: Distribución del uso de MOFs en siete campos diferentes en (A) 2008 y (B) 2021. Datos de Web of Science.

ción y la introducción de nuevas generaciones de MOFs ha llevado a una distribución equitativa de las publicaciones en 2021 dentro de los campos mencionados (Figura 2.1). Si bien la cantidad de publicaciones relacionadas con el almacenamiento aumentó hasta 1,172, el valor porcentual disminuyó al 14.7/ %, favoreciendo la investigación y los esfuerzos en otras áreas. Esta misma tendencia se observó en las otras dos áreas más amplias en 2021, la separación y la catálisis, que disminuyeron hasta el 15.6 % (1,240) y el 13.5 % (1,072), respectivamente. En conjunto, estas tres áreas representaban más de un 80 % en 2008, pero en 2021 eran menos del 50 %. Este descenso favoreció indistintamente a la energía (33.9 %, 2,697), los sensores (12.4 %, 987) y la medicina (9.7 %, 768).

Durante los últimos trece años, la publicación de manuscritos en el campo de la medicina ha experimentado una tasa de crecimiento promedio de alrededor del 40 %, con un ritmo que parece acelerarse gradualmente.

En este punto, cabe mencionar que aunque cada campo aquí fue considerado como independientes, realmente están interconectados entre sí, lo que resulta en la imposibilidad de descartar entre aplicaciones en algunos casos. Por otra parte, los datos aquí mostrados se obtienen de Web of Science, tras cruzar los términos "metal-organic frameworks" y "medicine".

Otro análisis interesante surge del estudio de los datos relativos al uso final de los MOFs dentro de la bio-medicina. La Figura 2.2 muestra tanto el número de publicaciones como el porcentaje sobre la cantidad total de manuscritos publicados para los campos de la medicina especializada aquí seleccionados.

Se seleccionó el período de 8 años (2014-21), para fines de comparación, cuando el crecimiento de las publicaciones de MOFs en medicina puede considerarse constante (aumento de aproximadamente el 40 % por año) y el

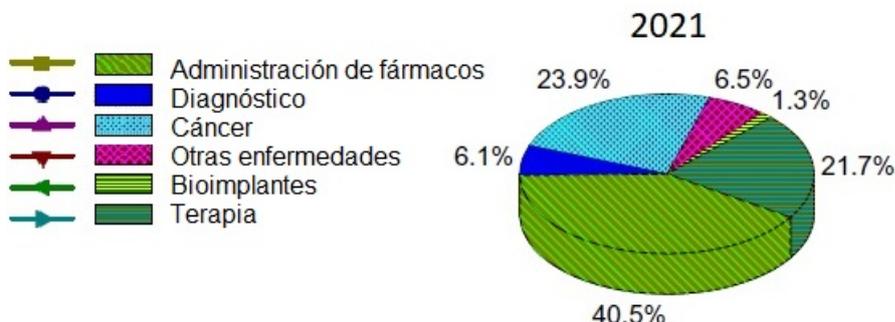


Figura 2.2: Distribución del uso de los MOFs en seis aplicaciones médicas diferentes en 2021. Datos de Web of Science.

número de publicaciones fue mayor de 100 para asegurar un análisis significativo del lote de datos. Como se puede observar, la administración de fármacos no sólo fue la primera área en la que se aplicaron los MOFs en el campo de la medicina, sino también la aplicación que ha experimentado el mayor crecimiento medio en los últimos 8 años, de hasta un 40 % en comparación con el cáncer (22.7 %), y muy lejos del aumento prácticamente nulo de los bioimplantes (<1 %). Si bien la situación para la administración de fármacos es similar a la descrita para el almacenamiento o la separación, ya que se observa una disminución del porcentaje global con los años (de un 69.5 % en 2014 a un 33.8 % en 2021, Figura 2.2), el aumento del número de publicaciones compensó con creces el reportado para otras áreas (de 81 publicaciones en 2014 a 823 en 2021).

Ahora bien, realizar un análisis relativo similar al que realizamos anteriormente para todo el conjunto de aplicaciones de los MOFs en este caso no es posible ya que no todas las áreas competidoras han superado la cantidad de 100 publicaciones todavía, lo que da lugar a una estadística poco fiable. Por su parte, las aplicaciones relacionadas con el cáncer, muestran que durante los últimos ocho años, la tasa de crecimiento promedio de trabajos publicados es del 44.8 % frente al 29.4 % de trabajos para la administración de fármacos, quedando por encima conforme a este análisis relativo, evidenciando así que los campos donde los MOFs empiezan a encontrar una nueva aplicabilidad experimentan crecimientos mayores en detrimento de las primeras áreas.

En este sentido, se pueden concluir dos aspectos esenciales a partir de estas tendencias. El primero y más evidente es que los sistemas MOF para la administración de fármacos se presentan como la aplicación más prometedora en medicina y donde la atención de la comunidad científica se ha centrado en los últimos años. La segunda, y puede que no tan obvia, es que esta aplicación está madurando más rápidamente en comparación con otras áreas y materiales, destacando la relevancia de los MOFs como portadores

biocompatibles. Con todo, áreas como el tratamiento del cáncer están experimentando un mayor crecimiento relativo debido principalmente a su impacto social.

Cabe señalar que aquí es aún más complicado establecer una clara barrea entre cada uso que considerando las aplicaciones generales, dado que tales aplicaciones son similares.

Para finalizar este análisis relativo, se puede comparar los MOFs con materiales consolidados y ampliamente utilizados para el mismo fin. La sílice mesoporosa para la administración de fármacos ha experimentado un aumento medio del 5.7% durante los últimos ocho años, mientras que los polímeros orgánicos sólo un 7.7%. Estos valores pueden compararse con el 29.4% de estos materiales híbridos en el periodo 2014-21. Además, revisando los correspondientes crecimientos relativos individuales por año, muestran un declive para las sílices mesoporosas del 12.2%, 8.4%, 7% y 5.7% en 2018, 2019, 2020 y 2021 y los polímeros orgánicos un 14.9%, 8.1%, 8.6% y 7.7% en los últimos cuatro años, respectivamente.

Del análisis relativo anterior, se puede argüir que los MOFs han irrumpido en el campo de la medicina, rempujando los límites de la investigación.

Dado que el tema que nos concierne en la presente investigación es referente al uso de los MOFs como sistema de administración de fármacos vía transdérmica, en adelante se conducirá la discusión en ese sentido.

2.2. Los MOFs hacia su aplicación como sistemas de administración de fármacos

Si bien inicialmente, los MOFs se usaban para la entrega de productos farmacéuticos de molécula pequeña; comenzando con la carga y la liberación controlada de ibuprofeno. (Horcajada et al. (2006), Wang et al. (2018a)) Trabajos más recientes se han centrado en utilizar una técnica denominada mineralización biomimética*, para generar MOFs cargados con una variedad de terapias macromoleculares, como proteínas y ácidos nucleicos. (Liang et al. (2015), Cheng et al. (2018), Zhou et al. (2020), Alsaiani et al. (2018)) Actualmente, el uso de MOFs para administrar terapias de todas las clases, incluidas moléculas pequeñas, gasotransmisores, proteínas, ácidos nucleicos, virus y células, es un área de investigación en crecimiento. (Cheng et al. (2018), Joseph et al. (2019), Luzuriaga et al. (2019), Liang et al. (2016b), Zhang et al. (2020a))

Cabe señalar que aunque se han realizado avances significativos en la utilización de los MOFs para aplicaciones biomédicas, todavía deben producirse más mejoras antes de que los MOFs puedan convertirse en opciones

*La mineralización biomimética es un proceso mediado por compuestos orgánicos que implica la formación de núcleos cristalinos heterogéneos, que se da en condiciones ambientales y entornos acuosos. (Liang et al. (2015), Xu et al. (2007))

terapéuticas viables.

En la actualidad, la bioseguridad y la biodegradabilidad son las principales dificultades de los MOFs en la administración de fármacos.

2.2.1. Evaluación sistemática de bioseguridad a los MOFs

La bioseguridad de los portadores MOFs es crucial para determinar si son o no candidatos viables en estudios clínicos. Abordar la toxicidad es un tema complejo, puesto que además de la composición de los MOFs, la distribución de su tamaño, los comportamientos de degradación, la agregación, la interacción con las biomoléculas, etc., son factores que condicionan en gran medida su bioseguridad.

Estudios iniciales *in vitro* demuestran la baja citotoxicidad de diferentes formulaciones de MOF (Sajid (2016), Tamames-Tabar et al. (2014)). En 2017 se llevó a cabo el primer estudio sistemático *in vitro* para evaluar la biocompatibilidad de varios MOF (Zr, Fe, Cr) tanto en células sanas como dañadas para su potencial uso como portadores de fármacos e implantes médicos [87]. Por otro lado, si bien varios MOF han demostrado ser útiles para aplicaciones *in vivo*, algunas mejoras siguen siendo pertinentes.

Serre *et al.* publicaron en 2018 una revisión relevante destacando estos retos (Simon-Yarza et al., 2018), como la escasa disponibilidad de datos para la toxicidad *in vivo* en humanos de los ligandos orgánicos, criticando que la gran mayoría de los ejemplos *in vivo* solo se aplican al cáncer en lugar de a líneas celulares sanas para demostrar con certeza la falta de toxicidad del MOF. Además de hacer énfasis en que las pruebas *in vitro* están lejos de reproducir la situación *in vivo*, sugiriendo que para obtener un mayor grado de comprensión sobre la posible toxicidad de los MOFs tras su administración en humanos, es preciso centrarse en los informes que tratan de modelos *in vitro* o *ex vivo* en los que se imita específicamente una situación *in vivo*, en lugar de basarse en meras pruebas de toxicidad *in vitro* utilizando líneas celulares ya establecidas.

2.2.2. Estabilidad y biodegradabilidad de los MOFs

La farmacocinética de los sistemas de administración de fármacos, debe ser estable y capaz de distribuirse eficazmente en el cuerpo para hacer llegar el fármaco al lugar de destino. En general, los MOFs suelen ser menos estables que sus homólogos inorgánicos u orgánicos puros. Y aunque esto podría considerarse como una ventaja, ya que los componentes estructurales pueden ser excretados fácilmente de los organismos vivos, lo que se denomina biodegradabilidad, la rápida disolución de algunos de ellos en condiciones fisiológicas y diferentes valores de pH y fuerza iónica puede conducir a la liberación incontrolada del huésped, en el caso de la administración de fármacos, así como a la desintegración del complejo antes de alcanzar células/tejidos

de destino (Bosch et al., 2014). Al margen de esto, también la posible acumulación endógena de metales en los tejidos u órganos, puede dar lugar a nuevas enfermedades y efectos tóxicos.

La estabilidad de los MOFs depende de la intensidad del enlace de coordinación entre los iones metálicos y los ligandos, cuya consideración es necesaria durante la fabricación de MOFs dirigidos a aplicaciones en medios acuosos. En el caso de medios biológicos, la razón principal por la que algunos MOFs son inestables es el hecho de que las moléculas de agua, los iones y otras moléculas del entorno compiten con los ligandos por la interacción con los iones metálicos o los clústeres, provocando el colapso o la degradación de la estructura. A su vez, factores como la elevada hidrofobicidad y la escasa cristalinidad influyen sobre la estabilidad de los MOFs en medios acuosos.

2.2.3. los MOFs como candidatos prometedores

Pese a que los MOFs no se concibieron originalmente para la administración de fármacos, han demostrado ser útiles para este fin gracias al control preciso de su tamaño, estructura y dimensiones de los poros; así como a la funcionalización directa de la superficie; la elevada capacidad de carga de fármacos; la liberación controlada de fármacos en entornos biológicos; y la protección/estabilización de fármacos.

Aunado a ello, los métodos sintéticos pueden modificarse para crear MOFs de tamaño nanométrico o ajustar las dimensiones de los poros del MOF para mejorar la carga o controlar la liberación. (Pham et al. (2020), Khandelwal et al. (2018), Teplensky et al. (2019)) Incluso es posible realizar modificaciones sintéticas o postsintéticas capaces de mejorar la carga, la orientación y la estabilidad de los MOFs en entornos biológicos. (Cheng et al. (2018), Chen et al. (2018a), Rojas et al. (2016))

Asimismo, se ha demostrado que la liberación de moléculas desde los MOFs puede ser controlada. A partir de la activación de los MOFs con determinados estímulos (pH, ATP, luz ultravioleta, etc.). La tasa de degradación de los MOFs en entornos biológicos y, por lo tanto, la tasa de liberación de fármacos también puede ser manipulada mediante la elección de MOFs funcionalizados externa e internamente que mejoren la biocompatibilidad y permitan entornos hidrofílicos e hidrofóbicos dentro de los poros para la encapsulación de diferentes fármacos a demanda (Chen and Wu, 2018).

Por otra parte, muchos MOF se pueden sintetizar fácil y rápidamente a bajo costo. Los MOFs generalmente se sintetizan mediante técnicas hidrotermales o solvotérmicas en las que los cristales crecen lentamente a partir de una disolución caliente de los precursores (Li et al., 1999; Pichon et al., 2006; Yaghi and Li, 1995). Una cuestión importante es la activación de los MOFs después de la síntesis. Los solventes utilizados durante la síntesis generalmente permanecen en los poros de los materiales, y generalmente se requiere

la activación por calentamiento para eliminar estas moléculas de solvente. La obtención de un material que esté libre de defectos y moléculas de disolvente es de suma importancia para la capacidad de adsorción de los adsorbtivos en los MOFs (Liu et al., 2007).

Actualmente, los esfuerzos se centran en el desarrollo de nuevos MOFs altamente estables y biocompatibles, que permitan un control deseable de la dosis y una liberación espacial y temporal del fármaco (Chen and Wu, 2018).

Como resultado de los nuevos hallazgos en la tecnología de los MOFs, tales como la expansión isoreticular o el uso de polímeros que exhiben la llamada capacidad de “respiración”^{**}, se han desarrollado y aplicado diversos enfoques basados en la carga de fármacos para la preparación de MOFs activos, incluyendo aquellos basados en simples interacciones electrostáticas o puentes de hidrógeno, prefuncionalización de ligandos orgánicos, modificaciones postsintéticas, e intercambio de ligandos o metátesis (André and Quaresma, 2016).

Todo lo anterior, ha dado lugar a una amplia gama de posibilidades que han allanado el camino para consolidar a los MOFs como sistemas de administración potenciales.

2.3. MOF para la administración cutánea

Entre las diferentes vías de administración, la cutánea es una vía sencilla, no invasiva y versátil para administrar principios activos. Y actualmente se considera, junto con el tratamiento oral, como el área de investigación innovadora más exitosa en la administración de fármacos con alrededor del 40% de los productos potenciales en evaluación clínica relacionados con los sistemas transdérmicos o dérmicos (Yaghi, 2016).

En 1979 se aprobó en Estados Unidos el primer sistema transdérmico de administración sistémica, un parche de tres días que administraba escopolamina para tratar el mareo. Tan sólo una década más tarde, los parches de nicotina pasaron a ser el primer éxito de ventas transdérmico, contribuyendo a aumentar el perfil de la administración transdérmica en medicina y para el público en general. La media de aprobación de un nuevo parche entre 1979 y 2002 fue de 2,2 años. Mientras que en los últimos 5 años (2017-2021) la tasa se ha triplicado llegando a aprobarse un nuevo sistema de administración transdérmica cada 7,5 meses. Actualmente se estima que por año se fabrican alrededor de mil millones de parches transdérmicos.

Las vías de administración transdérmica superan el metabolismo de primer paso del hígado que puede metabolizar prematuramente los fármacos, además de reducir los efectos secundarios adversos o la pérdida de actividad

^{**} Los llamados MOFs “respirables” responden a estímulos externos y muestran estructuras flexibles y dinámicas en función de la temperatura, la presión y/o las condiciones ambientales.

por degradación a lo largo del tracto gastrointestinal, que son inherentes a la administración oral (Yaghi (2016), Yaghi (2019b)). Esta vía de administración de fármacos representa una alternativa interesante a las vías de administración tradicionales, como la oral o la inyecciones parenterales, por su carácter no invasivo, evitando el dolor y la generación de desechos médicos peligrosos (Jiao et al., 2018a). A su vez, la administración transdérmica de fármacos precisa de dosis más bajas que la administración oral, dado que la longitud del trayecto de difusión necesaria para llegar a la vasculatura es menor (Yaghi, 2016).

Por otra parte, la inestabilidad de algunos principios activos en la fórmula o en la piel (por ejemplo, degradación, precipitación), su liberación incontrolada y el escaso control de su permeabilidad cutánea, limitan seriamente el uso de esta vía (Lin et al., 2019a). En tal contexto, varios portadores han sido propuestos a fin de superar estos inconvenientes. Sin embargo, las sustancias biomédicas convencionales aplicadas en el tratamiento cutáneo revelan un bajo rendimiento y aplicaciones restringidas. La alta capacidad de almacenamiento hace de los MOFs candidatos prometedores, por ofrecer un suministro de fármacos eficiente y altamente ajustable. Algunos de los MOFs que se utilizan en cosmética y medicina para el tratamiento cutáneo son: ZIF-11(Zn) (Park et al., 2006), MIL-101(Fe) (Férey et al., 2005), MIL-101- NH_2 (Fe) (Bauer et al., 2008), MIL-101- NO_2 (Fe), MIL-101- CH_3 (Fe), MIL-101-Br (Fe), MIL-100(Fe) (Férey et al., 2004), HKUST-1(Cu) (Chui et al., 1999), MOF-808(Zr) (Liang et al., 2014), MIL-53(Al) (Serre et al., 2002), UiO-66(Zr) (Cavka et al., 2008), PCN-333(Fe) y PCN-333(Al) (Feng et al., 2015).

La penetración de los ingredientes activos a través de la piel es un parámetro clave que influye en la biodisponibilidad de los mismos. Por este motivo, se han explorado los MOFs como sistemas de administración con el fin de evaluar su eficacia de cara a aumentar la penetración de las moléculas activas en la piel.

Atendiendo a esta tendencia de mejora de los tratamientos cutáneos para la liberación de principios activos, el presente trabajo investigará por primera vez la encapsulación y liberación del antioxidante ácido ferúlico AF en condiciones cutáneas utilizando el MOF MFM-300(Sc), con una estabilidad excepcional, a los que se evaluará su permeabilidad cutánea con ensayos *in vivo*, *in vitro* y *ex vivo*, con el objetivo encauzar el desarrollo de una terapia cutánea avanzada con dichas MOF en futuras investigaciones.

A continuación se describen los métodos y técnicas utilizados para obtener y caracterizar los MOFs para la administración de fármacos. También se discuten las síntesis y modificaciones de los MOFs útiles para mejorar su aplicación en el suministro de fármacos. Se discutirán varias técnicas de carga de fármacos específicas para los MOFs. Por último, se presentarán los MOFs basados en Sc(III)-MOFs de escandio, en particular el MOF MFM-300(Sc)

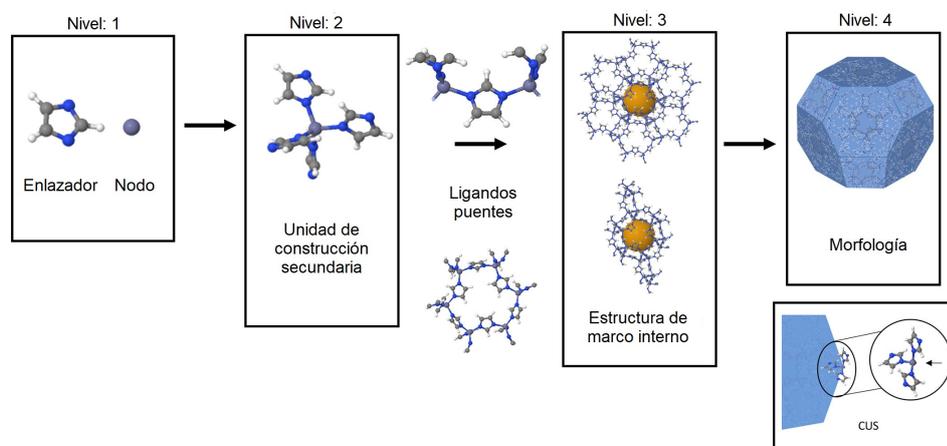


Figura 2.3: Niveles de estructura y composición de los MOFs: nivel 1, nodo y enlazador; nivel 2, unidad de construcción secundaria (SBU) ; nivel 3, estructura de marco interno; y nivel 4, morfología.

como candidatos a sistemas portadores del AF.

2.3.1. Estructura y diseño

Es posible describir las estructuras de los MOFs en cuatro niveles (ver Figura 2.3). Donde el **primer nivel** corresponde a los componentes químicos utilizados para construir el MOF, es decir, un ion metálico (nodo) y un ligante orgánico. Los iones metálicos multivalentes suelen ser los más utilizados; no obstante, los iones monovalentes han sido también utilizados (Han et al., 2018). Entre los iones más utilizados en los MOFs dirigidos a la administración de fármacos se encuentran el circonio(IV), el hierro(III) y el zinc(II). Para la síntesis de MOF, los ligandos suelen tener múltiples grupos funcionales carboxilo o amina que se extienden a partir de una cadena alquílica o de una estructura anular como el benceno o el imidazol. La coordinación del ligando con el ión da lugar a una red de estructura cristalina con una geometría periódica repetitiva. Y aunque los MOFs tienen, en su mayoría, estructuras rígidas, existen otros que poseen cierta flexibilidad estructural. (Horcajada et al. (2010), McKinlay et al. (2013))

El **segundo nivel** de estructura se denomina unidad de construcción secundaria (SBU), es el motivo estructural definido por los centros metálicos coordinados que define al nodo inorgánico en una geometría relativamente rígida (Yaghi et al., 2003). En esencia, las SBU sirven de plantilla o célula unitaria para el crecimiento de la estructura del MOF. Mediante la unión de múltiples SBU por ligandos, la estructura interna, el tercer nivel de la estructura del MOF, se define. Este **tercer nivel** abarca los poros y las jaulas (es decir, el volumen vacío) del MOF. De forma general, la estructura

de los poros puede determinarse a priori, dado un ion metálico y un ligando concretos (Yaghi et al., 2003).

Los primeros tres niveles estructurales de los MOFs quedan básicamente predeterminados por el metal y el ligando que los coordina (Kalmutzki et al., 2018), mientras que la morfología externa (tamaño, forma, orientación), el **cuarto nivel** estructural de un MOF, está condicionada por el crecimiento de la estructura interna. Así, la morfología externa del MOF se verá condicionada por los procedimientos de síntesis utilizados y por el hecho de que se encapsulen moléculas (por ejemplo, terapéuticas) durante la síntesis. (Wang et al. (2016), Liang et al. (2015)) De igual forma, los MOFs presentan sitios metálicos coordinadamente insaturados (CUSs) que pueden actuar como ácidos de Lewis y ayudar a cargar moléculas en la superficie y funcionalizar el MOF. (Lei et al. (2018), Hidalgo et al. (2020))

Uno de los conceptos sobre los que más se ha incidido en la química de los MOFs es el de la síntesis isorreticular. El principio consiste en la sustitución de unidades de construcción inorgánicas u orgánicas por otras topológicamente similares o idénticas. Con esto, el tamaño de los poros puede ampliarse empleando ligandos más grandes y la química de la superficie puede modularse utilizando moléculas orgánicas funcionalizadas o sustituyendo cationes inorgánicos.

En el marco de este concepto, es posible realizar modificaciones estructurales totalmente reversibles en función de las moléculas huésped ocluidas, siendo denominadas dichas estructuras como MOF respirables. Esta respiración confiere a los MOFs flexibilidad estructural, responden a factores externos como moléculas invitadas, temperatura y presión; y es altamente dependiente del ion metálico incorporado, permitiendo ampliar el número de conformaciones de la estructura. En cambio, si se aumenta el tamaño de la molécula de unión, este efecto de respiración puede suprimirse. (Keskin and Kizilel, 2011)

Por otro lado, la funcionalización y modificación postsintética de los MOFs también pueden ser utilizadas para la mejora de la liberación, la orientación, la estabilidad coloidal y la vida media biológica, tanto de los MOFs como de los fármacos, a través de diversas técnicas, entre las que se encuentran:

- La mineralización biomimética, que consiste básicamente en la adición de otros inductores orgánicos a la solución utilizada para incorporar grupos funcionales a los polímeros que proporcionen interacciones favorables para el sistema MOF-fármaco.
- La aplicación de recubrimientos a los MOFs, que van desde polímeros y biomoléculas hasta membranas celulares completas, (Li et al. (2018b), Cheng et al. (2018), Ding et al. (2020), Illes et al. (2017)).
- Las modificaciones mecánicas y térmicas en la manipulación de las

estructuras de MOF. Tales como la molienda con un molino de bolas y la trituración mecánica que se han utilizado para disminuir el tamaño de los cristales de los MOFs para aprovechar el efecto de mejora de la retención y la permeabilidad (EPR) en el cáncer o para aumentar la biocompatibilidad. (Kundu et al. (2014), Shearier et al. (2016)) Del mismo modo, el tratamiento térmico, que conduce al colapso parcial de los poros, se utilizó para ralentizar y ampliar los perfiles de liberación de fármacos (Teplensky et al., 2017).

Dicha capacidad de control fino y multinivel de las características químicas y estructurales de los MOFs hace que sean un producto muy atractivo para su uso en aplicaciones de administración de fármacos, en las que se requiere un control eficaz de los materiales a nivel molecular para fabricar "materiales a medida".

2.3.2. Síntesis y caracterización

Tal y como se señaló anteriormente, además de las opciones de diseño a escala molecular, también es posible controlar el orden macroscópico del MOF, el cuarto nivel, a través de síntesis controladas que utilizan la cinética de reacción, las proporciones reactivo/disolvente, el equilibrio, la temperatura y los agentes moduladores para lograr el tamaño y la forma deseados (Rojas et al. (2016), Zhang et al. (2020b), Kida et al. (2013), Cravillon et al. (2011)). Los agentes moduladores, químicamente similares al ligando del MOF, tienen la capacidad de alterar la nucleación y el crecimiento del MOF, al actuar como ligandos competitivos en la síntesis o la desprotonación de los reactivos. (Wang et al. (2018b), Feng et al. (2019a)) Además, los agentes moduladores pueden introducir defectos en la estructura del MOF a fin de lograr tamaños de poro mayores o porosidad adicional. (Wang et al. (2016), Wang et al. (2018b), Wang et al. (2017), Lian et al. (2017), He et al. (2017), Liang et al. (2014), Jarai et al. (2020))

Los métodos de síntesis varían en función del MOF. Las síntesis más comunes para los MOFs son las solvotérmicas y no solvotérmicas. En general, la síntesis solvotermal se lleva a cabo por encima del punto de ebullición o a altas presiones para disolver los reactivos y promover la síntesis. Por el contrario, la síntesis no solvotermal se lleva a cabo por debajo del punto de ebullición del disolvente y suele realizarse en condiciones de reacción que favorecen la nucleación. También existen otros métodos de síntesis menos convencionales, destinados a aplicaciones de administración de fármacos, que incluyen el uso de microondas (Illes et al., 2017), la sonicación (Wang et al. (2018b), Abazari et al. (2018)), o el pulido mecánico (Nadizadeh et al. (2018), Bennett et al. (2011)).

Finalizado el proceso de síntesis de los MOFs, se lleva a cabo un proceso denominado "activación", que se realiza a fin de evitar problemas de

sustancias tóxicas en aplicaciones biológicas, mediante la eliminación de las moléculas invitadas (disolvente u otros productos químicos utilizados durante la síntesis) del MOF sin comprometer su integridad estructural y, por tanto, su porosidad (Butova et al. (2016), Mondloch et al. (2013)).

A continuación, el MOF activado se caracteriza mediante una serie de enfoques. Las caracterizaciones preliminares realizadas a los MOFs son la difracción de rayos X de polvos (PXRD) para confirmar su estructura cristalina antes y después de la exposición a diferentes disolventes. Análisis termogravimétrico (TGA), para evaluar la estabilidad estructural hasta una determinada temperatura. Análisis IR por transformada de Fourier (FTIR) para confirmar la unión y posteriormente la carga del fármaco de interés. Adsorción de nitrógeno para determinar las características de la estructura porosa del MOF en cuestión, así como el área superficial Brunauer-Emmett-Teller (BET) y el volumen de poro. Otra herramienta útil consiste en el modelado molecular de los MOFs para revelar el esquema de coordinación, confirmar el SBU, los diámetros de los poros, el volumen libre y el patrón de difracción de rayos X simulado. La microscopía electrónica de barrido (SEM) y la microscopía electrónica de transmisión (TEM) también son comúnmente utilizadas para visualizar la morfología macroscópica de las partículas de MOF, dependiendo de su tamaño. (Wang et al. (2018b), Su et al. (2015)) Por otro lado, al tratarse de bioaplicaciones es necesario realizar pruebas de citotoxicidad del MOF como un todo y a sus componentes por separado, monitoreando su impacto en la viabilidad celular y la proliferación de fibroblastos dérmicos humanos (Paudel et al., 2010), este último en el caso particular de estudio que aquí se discute.

2.3.3. Carga, encapsulación y liberación de fármacos

El hecho de que los MOFs ofrezcan excepcionales niveles de carga de fármacos los ha posicionado como sistemas portadores de fármacos de gran potencial. Las propiedades físicas y químicas de los MOFs son las que rigen la capacidad de carga de los fármacos.

En lo que concierne a las **propiedades físicas**, el tamaño de los poros, el área superficial, el volumen de poro y la dinámica estructural son factores a tener en cuenta (Horcajada et al., 2006).

Dependiendo de la composición del MOF y de las interacciones huésped-huésped, los poros del MOF experimentan respiración, hinchazón, rotaciones del ligando y desplazamientos de la subred (Cawley and Ruhm (2011), Schneemann et al. (2014)).

En la respiración de los MOFs, se producen transiciones reversibles en las estructuras de las celdas unitarias al unirse a moléculas cargadas, lo que conlleva un desplazamiento sustancial de los átomos de la estructura y un cambio en el volumen de la celda unitaria (McKinlay et al., 2013). Mediante

el hinchamiento, la celda unitaria se expande gradualmente. (Schneemann et al. (2014), Silva et al. (2016)) Con la rotación del ligando alrededor de los centros de coordinación del metal, la apertura del poro se expande y provoca la adsorción de moléculas más grandes de lo esperado (Fairen-Jimenez et al., 2011). En el caso de que las fuerzas de unión sean relativamente débiles (interacciones de Van der Waals), los desplazamientos de la subred admiten la reubicación y el desplazamiento de los componentes del MOF (Nasrollahi et al., 2020). Ahora bien, el aprovechamiento de esta dinámica para fines específicos ha supuesto un esfuerzo por comprender qué SBU, ligandos e iones metálicos permiten una flexibilidad dinámica en la estructura del MOF (Nasrollahi et al., 2020).

Cabe mencionar que aunque la rotación del ligando y los desplazamientos de la subred no han sido ampliamente explorados en la carga y liberación de fármacos, sí lo han sido en el almacenamiento de gases y pueden explicar algunos fenómenos de liberación (Schneemann et al., 2014).

La estabilidad y la carga de los fármacos en los MOFs también se definen por sus **propiedades químicas**. La interacción entre las moléculas terapéuticas y los MOFs puede producirse a través de las fuerzas de Van der Waals (Khandelwal et al., 2018) o de las características moleculares específicas de los MOFs, como las producidas por las estructuras aromáticas que se encuentran en muchos ligandos de los MOFs y que contribuyen a las interacciones favorables de apilamiento $\pi - \pi$ en las moléculas de carga. Por su parte, algunos fármacos pertenecientes a moléculas pequeñas utilizan los enlaces tipo puente de hidrógeno como herramienta para mejorar el efecto de la carga (Leng et al., 2018). A la hora de optimizar la carga del fármaco, es preciso tener en cuenta el pH durante la carga y el pH del entorno de liberación del mismo, puesto que el pH interviene en las interacciones electrostáticas y en los enlaces tipo puente de hidrógeno.

Se siguen dos técnicas principales para cargar el fármaco en la estructura del MOF. La diferencia entre ambas depende de las interacciones entre el fármaco y el MOF, las cuales pueden ser a través de uniones no covalentes (Luo et al. (2019), Agostoni et al. (2015)) y covalentes ((Luo et al., 2019), Giliopoulos et al. (2020)).

1. En la estrategia de encapsulación (unión no covalente), las moléculas de los fármacos se sitúan dentro de los poros de los MOFs mediante el apilamiento $\pi - \pi$, las fuerzas de Van der Waals y las interacciones electrostáticas. La encapsulación del fármaco se realiza luego de una modificación post-sintética del MOF que ocurre en varios pasos. En primer lugar, se sintetiza y activa el MOF. A continuación, el MOF y el fármaco se mezclan en un disolvente, promoviendo la carga del fármaco por fisorción. A continuación, se elimina el disolvente por evaporación, y el exceso de fármaco se retira de la superficie del MOF tras su lavado. Alternativamente, la sonicación y la trituration mecánica se utilizan

para la encapsulación postsintética (Rojas et al. (2016), Kundu et al. (2014)).

2. Mientras que en el método de autoensamblaje directo (enlace covalente), el fármaco se dopa dentro de las cavidades de la estructura durante el proceso de síntesis. En este caso, ya sea que el fármaco se conjuga con los enlazadores orgánicos, o el propio fármaco se utiliza como enlazador en la construcción de los MOFs, o el fármaco se une a las subunidades de los MOFs.

Las técnicas de análisis utilizadas a menudo para confirmar la carga de fármacos son:

- El TGA, cuyo resultado es la confirmación de la carga de fármacos en el sistema MOF-fármaco por los cambios en las curvas TGA en comparación con el MOF sin carga. Además, la protección del fármaco con respecto a la degradación también puede evaluarse mediante el TGA (Lei et al. (2018), Liang et al. (2016a)).
- La adsorción y desorción de nitrógeno, así como la superficie de Brunauer-Emmett-Teller (BET), son utilizadas para confirmar la carga del fármaco a través de la evaluación de la reducción del área superficial disponible y del volumen de los poros (Pham et al. (2020), Chen et al. (2017)).
- El TEM y SEM puede utilizarse para confirmar la formación de estructuras mesoporosas por la incorporación del fármaco en la estructura del MOF o evidenciar cambios en la morfología (Zheng et al. (2016), Wang et al. (2017)).
- Para confirmar la carga de calceína y biomoléculas marcadas con fluorescencia se utilizan mediciones de fluorescencia (Khandelwal et al. (2018), Wang et al. (2018b), Chen et al. (2018b), Illes et al. (2017)).
- En el caso de terapias cargadas en superficie, la medición del potencial zeta y del tamaño del MOF una vez cargado permite determinar la presencia del fármaco (Wang et al. (2017), Zhao et al. (2020)).
- En conjunto las espectroscopias FTIR y NMR, así como el PXRD son aplicados en la confirmación de la fidelidad de la síntesis del MOF y la carga del fármaco (Lei et al. (2018), Liang et al. (2015), Yang et al. (2016), Haddad et al. (2020)).
- Los ensayos funcionales, se efectúan después de la liberación del fármaco a través del MOF para confirmar que tanto el fármaco como el sistema MOF-fármaco es eficaz después de la carga.

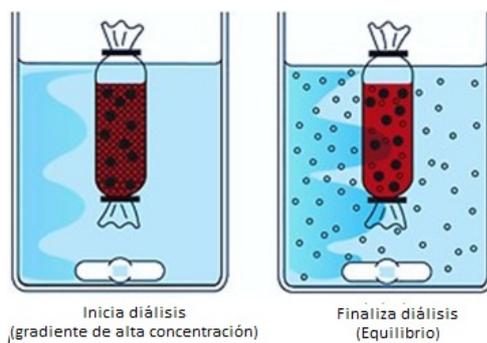


Figura 2.4: Sistema de bolsa de diálisis para estudios de perfusión de fármacos a través de una membrana semipermeable, promovidos por los diferentes gradientes de concentración entre los medios involucrados.

Sobre este último punto, cabe señalar que en el caso concreto del presente estudio, los ensayos funcionales estuvieron enfocados a la vía de liberación transdérmica y consistieron en lo siguiente: (1) cinética de liberación, (2) permeación, (3) biodistribución, (4) y finalmente la conservación de la actividad terapéutica del fármaco en cuestión.

1. La cinética de liberación del fármaco a través del MOF es evaluada mediante estudios *in vitro* utilizando la técnica de difusión con bolsa de diálisis. La diálisis es una técnica basada en la difusión de pequeños solutos desde una solución concentrada a una solución de menor concentración de este soluto a través de una membrana semipermeable hasta alcanzar el equilibrio (ver Figura 2.4), la cual es muy utilizada para analizar el perfil de liberación del fármaco tras ser liberado del sistema (Ribeiro et al. (2015), DâSouza (2014)).
2. Los ensayos de permeación *ex vivo* se llevan a cabo en celdas de difusión de Franz usando tejido biológico. Las celdas de difusión Franz permiten predecir la permeabilidad del tejido biológico en cuestión. Estas celdas consisten básicamente en dividir por medio de una membrana (tejido biológico) un compartimento donante y un compartimento aceptor. Al compartimento donante se le aplica el fármaco en solución a una concentración lo suficientemente grande como para mantenerla constante durante el transcurso del experimento (ver Figura 2.5). El muestreo del compartimento aceptor se realiza de forma continua o a intervalos de tiempo predeterminados. Es necesario que todo el sistema se lleve a cabo en condiciones controladas de temperatura y humedad para simular las condiciones fisiológicas. por otra parte, la agitación constante de la fase receptora garantiza que la difusión no se vea obstaculizada por la acumulación de altas concentraciones locales y proporciona condiciones de sumidero durante todo el tiempo que dure el experimento

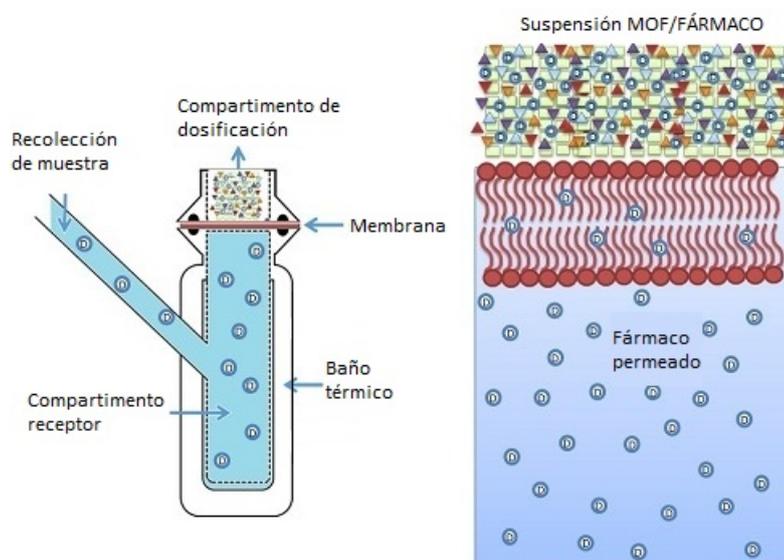


Figura 2.5: Representación de las celdas de Franz, que se ocupan en los estudios de permeación del fármaco.

(Ng et al. (2010), Salamanca et al. (2018), Pulsoni et al. (2022)).

3. La técnica de Tape-Stripping (ver Figura 2.6) es utilizada para analizar la biodistribución del fármaco, en función de la cantidad de fármaco retenido en las diversas capas internas del tejido biológico. Después de la aplicación tópica y la penetración de las formulaciones, las capas superficiales del tejido se eliminan sucesivamente de la misma área utilizando películas adhesivas (DâSouza (2014), Escobar-Chavez et al. (2008), Esposito et al. (2018), Limcharoen et al. (2019)).
4. El efecto terapéutico del fármaco, es evaluado mediante el control de las especies reactivas de oxígeno (ROS) utilizando fibroblastos de tejido biológico.

A continuación se hace una revisión de los MOFs a base de escandio, que son de interés en este estudio, señalando algunas de sus propiedades y peculiaridades.

2.3.4. MOF a base de escandio MFM-300(Sc)

La investigación sobre el escandio (Sc) ha atraído la atención de los investigadores en el ámbito de la microelectrónica, la ingeniería de cohetes y otros campos tecnológicos avanzados (Emigh (1990), Ahmad (2003), Schmidtke et al. (2011)). Dicha atención se debe a las numerosas propiedades útiles, en particular la alta estabilidad térmica, la mejora de la fuerza y la

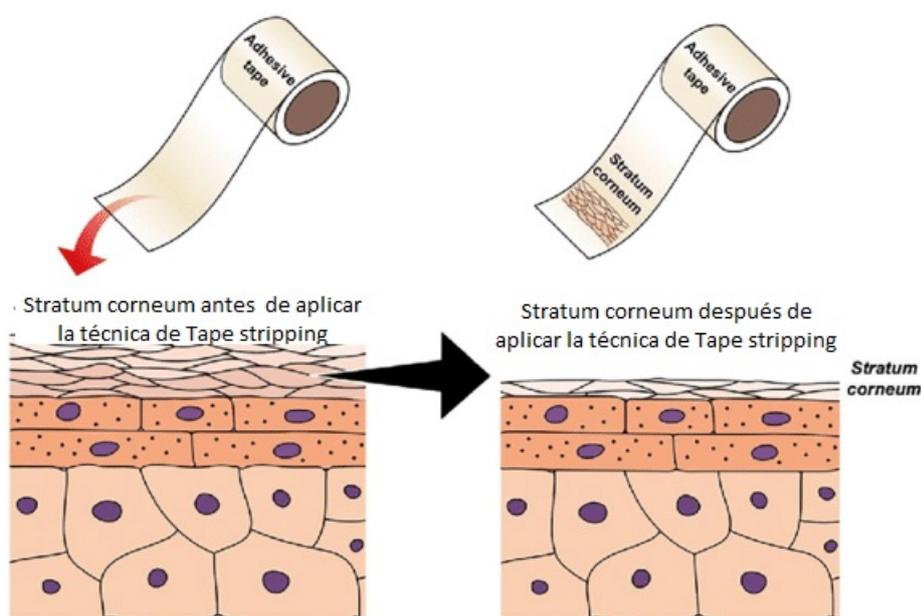


Figura 2.6: Diagrama que ilustra el proceso de desprendimiento de las capas superficiales de la piel, a través de la técnica de Tape stripping.

resistencia a la corrosión y la radiación asociadas al escandio (Svistunova et al. (2008), Nicholls (2017)). De los elementos del grupo de las tierras raras, el escandio es el más ligero y es el primer metal de transición de la tabla periódica. Su posición en la tabla periódica y, por tanto, su configuración electrónica explican varias propiedades inusuales observadas en este metal. El escandio tiene tres electrones de valencia externos más allá del núcleo de gas raro del argón, y por lo tanto se asocia con los metales del grupo de las tierras raras que también tienen tres electrones de valencia más allá de sus núcleos de gas raro. Al ser un elemento trivalente que comienza en el grupo IIIB (Horovitz, 1975), el escandio es similar en apariencia al aluminio, pero ocupa una posición intermedia entre las tierras raras típicas y otros elementos ligeros (Shannon and Prewitt, 1969).

A causa de su pequeño tamaño (el más pequeño del grupo de elementos de tierras raras), el Sc(III) es el menos básico de estos iones trivalentes y, por lo tanto, puede formar fácilmente complejos con ligandos orgánicos e inorgánicos (Cheisson and Schelter, 2019). Asimismo, su tamaño iónico promueve la formación de compuestos iónicos refractarios muy estables. Según los datos de la Cambridge Structural Database (CSD), el número de coordinación (CN) del Sc(III) suele ser seis, pero también se incluyen compuestos con CNs de 3 a 9. Luego, a raíz de ese carácter oxófilo, los enlaces de coordinación del Sc(III) son considerablemente fuertes, hecho que se interpreta como una ma-

por robustez (Haas and Franz, 2009). A su vez, la baja densidad del Sc(III), en relación con los iones metálicos de transición divalentes más utilizados, como el Zn(II) o el Cu(II); favorece el aumento de los enlaces coordinativos con el ligando orgánico, lo que a su vez da lugar a estructuras más estables térmicamente y con un mayor grado de porosidad (Ibarra et al., 2011). Por lo general, los bloques de construcción de estructuras porosas a base de escandio se sintetizan mediante reacciones hidrotermales/solvotérmicas con métodos de calentamiento convencionales (Hoskins and Robson, 1990).

En la construcción de MOF basados en el escandio, la elección de los ligandos orgánicos es crucial y una pequeña modificación de éstos, puede cambiar considerablemente la arquitectura y funcionalidad del material resultante. El empleo de ligandos de ácido carboxílico N-heterocíclico no sólo puede orientar la dimensionalidad y la topología de los marcos seleccionados, sino que también puede incorporar sitios funcionales en dichos Sc(III)-MOF capaces de lograr interesantes propiedades novedosas (por ejemplo, aplicaciones catalíticas) (Saraci et al. (2020), Cao et al. (2015), Perles et al. (2009), Xia et al. (2014),). En este sentido, el escandio se ha posicionado como un metal de transición prometedor para el desarrollo de nuevos MOF con una elevada superficie específica, alta estabilidad hidrolítica y térmica y diferentes aplicaciones prometedoras (Cohen (2012), Yang et al. (2014)). Esta contribución pretende mostrar el desarrollo del MOF MFM-300(Sc) como sistema administrador de fármacos.

En este punto es preciso mencionar que a pesar de que los MOFs basados en escandio son prometedoras para el desarrollo de materiales porosos con alta superficie específica, alta estabilidad química y térmica aún en presencia de agua, además de una alta capacidad de captura por unidad de peso asociada a que el escandio es uno de los metales de transición más ligeros. Hasta el desarrollo de esta investigación, no hubo investigaciones precedentes sobre los Sc (III) -MOF para aplicaciones biomédicas. Es probable que esto se deba principalmente a la controversia sobre la naturaleza biocompatible de este metal. Ya que los hallazgos que se encuentran en la literatura referente al uso del Sc(III) en bioaplicaciones no deja clara sus pros o contras. Por lo tanto, esto brinda la oportunidad de explorar los MOFs a base de Sc (III) para posibles aplicaciones de entrega de fármacos, tomando como punto de referencia los estudios previos de las mismas (Ibarra et al. (2011), Zárate et al. (2019), Ibarra et al. (2016), Flores et al. (2020), Zhang et al. (2017), Álvarez et al. (2015)).

La MFM-300(Sc), $\{[Sc_2(bptc)(OH)_2](H_2O)1.25\}_\infty$ (H_4 bptc es ácido difenil-3, 3', 5, 5' -tetracarboxílico) se obtiene por síntesis solvotermal a partir de hidrato de triflato de escandio y H_4 bptc en una mezcla de DMF - THF - H_2 ligeramente acidificada. El ambiente de coordinación de los centros de Sc (III) se encuentran coordinados a seis donadores de oxígeno: cuatro de estos provienen del ligante y dos, de grupos $\mu_2 - OH$, cada uno vinculado a

dos iones Sc(III). Este enrejado microporoso de escandio incorpora canales de diámetro aproximado de 8,1 Å y un área superficial de $1350\text{m}^2\text{g}^{-1}$.

Al finalizar la síntesis el MOF se activa por calentamiento, para promover la desorción de las moléculas de solvente que generalmente permanecen en los poros del material. Siendo esto importante para obtener una MOF pura, además de mejorar su rendimiento de adsorción. Finalmente, se lleva a cabo la carga del fármaco mediante un simple proceso de impregnación.

La presente contribución pretende ser un estudio pionero en el desarrollo de los MOFs MFM-300(Sc) como sistemas de liberación de fármacos, en el que se evalúe su viabilidad para bio-aplicaciones.

Su finalidad consiste principalmente en dos puntos:

- Proteger un agente antioxidante a través del MOF para que este llegue al sitio de acción conservando la respuesta terapéutica deseada (colocación espacial del fármaco). El agente antioxidante cargado en los MOFs será el ácido ferúlico (AF) que se puede usar para prevenir el daño en la piel debido a la radiación ultravioleta (UV).
- Entregar el agente antioxidante con una cinética continua y sostenida que no requiera una dosificación frecuente de AF, (administración temporal del fármaco).

Por último, se hablará del ácido ferúlico, que es el agente biológico de interés en este estudio.

2.4. Actividad antioxidante del Ácido Ferúlico (AF)

En las últimas décadas, los productos naturales que contienen antioxidantes, como los compuestos fenólicos, polifenoles y flavonoides, son objeto del interés de los investigadores debido a sus potenciales efectos terapéuticos (Crasci et al., 2018). En particular, los compuestos fenólicos se han propuesto para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, cáncer, obesidad, diabetes, reacciones alérgicas o para prevenir/contrarrestar trastornos neurodegenerativos (Zduńska et al., 2018).

2.4.1. Mecanismo de acción antioxidante

El ácido ferúlico (ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico) (AF), un derivado del ácido cinámico, procedente del metabolismo de la fenilalanina y tirosina, es un componente vegetal omnipresente (Kumar and Pruthi, 2014) que muestra una actividad antioxidante eficaz debido a su anillo fenólico y a la cadena lateral insaturada, que puede producir un radical fenoxi estabilizado por resonancia, lo que explica su potente actividad antioxidante. Los radicales reactivos que colisionan con el AF consiguen extraer fácilmente un átomo

de hidrógeno para formar el radical fenoxi, que se encuentra en una posición altamente estabilizada por resonancia, puesto que el electrón no apareado se puede encontrar tanto en el oxígeno así como en toda la molécula. La conjugación extendida en la cadena lateral insaturada también permite estabilizar el radical fenoxi. (Choe, 2020). Esta estabilización explica el potencial antioxidante efectivo del AF. Debido a su incapacidad para iniciar o propagar una reacción en cadena de radicales, el radical fenoxi termina su vida en una colisión y condensación con otro radical ferulado, lo que lleva a la formación del dímero curcumina, que presenta un segundo grupo hidroxilo fenólico capaz de mejorar aún más la actividad secuestradora de radicales debido a la mayor estabilización de la resonancia y la formación de o-quinona. Finalmente, la capacidad del ácido ferúlico de reforzar la actividad captadora de radicales y de inhibir las enzimas que catalizan la formación de radicales libres, lo convierte en un excelente eliminador de radicales libres.

2.4.2. Biodisponibilidad y absorción del AF

La absorción, metabolismo y absorción tisular del AF han sido ampliamente estudiados en roedores y humanos. Los metabolitos y del AF y sus proporciones relativas dependerán de muchos factores, incluida la dosis, la vía de administración y la especie animal.

La importancia fisiológica del AF y, en particular, su actividad antioxidante depende de su disponibilidad para la absorción y posterior interacción con los tejidos de destino. Se espera que el AF permanezca en el cuerpo el tiempo suficiente para ayudar a mantener a raya a los radicales libres. En comparación con otros antioxidantes, como la vitamina C, el AF permanece en el torrente sanguíneo por más tiempo.

En condiciones normales el 56.1 % del AF entra en los enterocitos por un mecanismo que aún no se identifica. En estas células, el AF se conjuga fácilmente y los metabolitos resultantes abandonan las células intestinales solo hacia el lado seroso porque no se detectan formas conjugadas de AF en el lumen intestinal. En tales condiciones el 56.1 % de AF perfundido correspondiente a la absorción, se recupera en la vena mesentérica plasmática como derivado conjugado. Una parte de estos conjugados ingresa a los hepatocitos y es secretada en la bilis (6 %) y 49.9 % de la dosis perfundida se distribuye a los tejidos periféricos y puede que tenga efectos biológicos.

2.4.3. Desafíos en la administración del AF

En el caso de ser administrado por vía oral, el AF muestra una rápida absorción, alta distribución tisular y baja biodisponibilidad, además de ser rápidamente metabolizado y eliminado del organismo. Mientras que al ser administrado directamente por vía tópica, su efecto terapéutico es limitado debido a que el estrato corneo actúa como barrera cutánea. Aunado a lo

anterior, estudios de estabilidad acelerada para el AF indican que el tiempo de expiración del fármaco se estima en 459 días a $25^{\circ}C$. No obstante, su tendencia fotodegradarse limita su vida útil, además de reducir su efectividad antes de que impregne el estrato córneo. Por lo tanto, para evitar estas limitaciones y permitir su liberación continua y sostenida en el tiempo, el presente trabajo se propone encapsular el ácido ferúlico en su forma de ferulato, el cual conserva las propiedades antioxidantes antes descritas, y evaluar el sistema de administración transdérmica mediante pruebas físicas y de penetración.

Capítulo 3

Metodología experimental

El presente estudio evalúa el MOF a base de escandio (MFM-300(Sc)) como sistema portador del antioxidante AF. Dicho MOF se sometió a evaluación física, química, computacional y biológica. A continuación describimos la metodología de cada una de las actividades que se llevaron a cabo para obtener el sistema FER@MFM-300(Sc).

3.1. Desarrollo del sistema FER@MFM-300(Sc)

Los MOF MFM-300(Sc) se obtuvieron a partir de la síntesis solvotérmica en el Laboratorio de Fisicoquímica y Reactividad de Superficies (LaFRoS) del IIM-UNAM. Los materiales, síntesis, mediciones y protocolos seguidos se describen a continuación.

3.1.1. Materiales

Todos los reactivos y disolventes fueron utilizados tal y como se recibieron de los proveedores comerciales, sin ninguna otra purificación.

3.1.2. Síntesis del MOF MFM-300(Sc)

El MFM-300(Sc) ($[Sc_2(BPTC)]$) se sintetizó de acuerdo con un procedimiento comunicado previamente (Ibarra et al., 2011): se mezclaron triflato de escandio (0.030g, 0.061mmol) y H_4BPTC (0.010g, 0.030mmol) en THF (4.0mL), DMF (3.0mL), agua (1.0mL) y HCl (36.5 %, 2 gotas). La mezcla resultante se agitó hasta que se produjo la disolución completa. A continuación, la disolución se colocó en un tubo de presión y se calentó en un baño de aceite a 75°C durante 72h. El tubo se enfrió hasta la temperatura ambiente a una velocidad de 0.1°C/min, y el producto cristalino incoloro se separó por filtración, se lavó dos veces con DMF (5.0mL) y se secó al aire. Rendimiento: 65.3 % (basado en el ligando).

3.1.3. Activación del MOF MFM-300(Sc)

Las muestras de MFM-300(Sc) intercambiadas con acetona (tres veces) se activaron a 180°C y 1.7×10^{-3} Torr durante 12h.

3.1.4. Síntesis del MOF FER@MFM-300(Sc)

Posteriormente, el FER@MFM-300(Sc) se preparó siguiendo un protocolo de impregnación: 60mg de MFM-300(Sc) desolvatado (previamente intercambiada con acetona y activada a 180°C y 1.7×10^{-3} Torr durante 12h. A continuación, esta muestra activada se secó durante 48 horas a 65°C en un horno) se impregnaron en una solución acuosa de ácido ferúlico (AF) (20mL, 0.5 mg mL^{-1}) a pH = 9 (a este pH, el AF está presente como anión ferulato (FER^-)).* Esta mezcla se agitó (600 RPM) a temperatura ambiente durante 5 días. Después, la muestra se centrifugó a 12,500 RPM durante 30 minutos. La concentración de FER^- en el sobrenadante se analizó mediante espectroscopia UV-vis: El contenido de FER^- en FER@MFM-300(Sc) se calculó cuantificando la FER^- en el sobrenadante después de centrifugar a 12,500 RPM durante 30 minutos.

El material recogido se lavó una vez con agua destilada y se recuperó por centrifugación. Por último, el material se resuspendió en 3mL de agua destilada y se liofilizó. El proceso de liofilización duró 12h y se realizó a -49°C, con un vacío de 0.021Torr.

3.1.5. Mediciones

Una vez completada la síntesis del MFM-300(Sc), se realizaron caracterizaciones mediante las técnicas de PXRD, TGA, área superficial usando el modelo Brunauer-Emmett-Teller (BET), a fin de confirmar la pureza de fase del material y la activación total de su porosidad.

3.1.5.1. Difracción de rayos X de polvos (PXRD)

Los patrones de difracción se recogieron en el difractómetro de polvos Rigaku ULTIMA IV, utilizando radiación Cu $K\alpha_1, \alpha_2$ ($\lambda = 1.54051, 1.54433$) de 2° a 30° (2θ) y un tamaño de paso de 0.05° y 4s por paso en modo continuo.

3.1.5.2. Isotermas de adsorción de N_2

Las isotermas de N_2 (hasta 1 bar y 77 K) se realizaron en un analizador Belsorp mini II bajo vacío (10^{-3} bar). Las muestras de MFM-300(Sc) y

*Dado que la apertura del poro de MFM-300(Sc) excede la dimensión del fármaco ($10.0 \times 7.1 \times 1.8 \text{ \AA}^3$) FER^- se espera que quede confinado en sus canales.

FER@MFM-300(Sc) se activaron a 100°C durante doce horas y a 180°C durante dos horas, respectivamente (al vacío, 10^{-3} bar).

3.1.5.3. Análisis termogravimétrico (TGA)

Las muestras se analizaron bajo flujo de nitrógeno (20mLmin^{-1}) utilizando un TGA Q5000 que funcionaba desde la temperatura ambiente hasta los 600°C con una velocidad de calentamiento de 2°C min^{-1} y 5°C min^{-1} .

3.1.5.4. Espectroscopia FTIR

Se midieron los espectros FTIR (a temperatura ambiente) utilizando un espectrofotómetro FTIR Nicolet 6700.

3.1.5.5. Análisis de RMN

Los espectros CP-MAS ^{13}C RMN de las muestras se registraron con un espectrómetro Bruker AVANCE III HD 300 MHz FX-200 bajo las siguientes condiciones: Pulso de 90° , ancho de pulso; $4\mu\text{s}$, repetición de pulso; 5s, intervalo de pulso (tiempo de contacto de polarización cruzada); velocidad de giro de 7kHz. Los valores de desplazamiento químico en los espectros se referenciaron a TMS.

3.1.5.6. Imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM)

Las imágenes de microscopía electrónica de barrido (SEM) se registraron con un microscopio electrónico de barrido de sobremesa JEOL, Neoscope JCM- 6000, utilizando electrones secundarios a 15kV de corriente en alto vacío.

3.1.5.7. Espectroscopía UV-vis

Los espectros UV-Vis se registraron en el UV-2600 (Shimadzu), a temperatura ambiente.

3.2. Estudios *in vitro* y *ex vivo* del FER@MFM-300(Sc)

3.2.0.1. Ensayos de citotoxicidad

Previo a la carga de AF en el MOF MFM-300(Sc), se investigó por separado la citotoxicidad de este y de sus componentes (BPTC^{-4} , Sc^{+3}) mediante el monitoreo de su impacto en la viabilidad y proliferación celular de fibroblastos dérmicos humanos.

Para ello, las células se cultivaron en medio DMEM/F12 (Gibco) complementado con suero bovino fetal (FBS) al 10 % v/v (Gibco) y penicilina/estreptomicina (Gibco) al 1 % v/v. Se probaron cinco soluciones de concentración diferentes (5, 25, 100, 250 y 500 ppm) de los componentes (Sc^{+3} y $BPTC^{-4}$) y MFM-300(Sc) en dos ensayos celulares diferentes.

Para el primer ensayo, las soluciones se prepararon en agua bidestilada; a continuación, se pretrataron placas de cultivo de 48 pocillos añadiendo independientemente $100\mu L$ de las soluciones de cada componente y dejándolas secar durante 2h en condiciones estériles; los pocillos de cultivo pretratados con DMSO se utilizaron como controles positivos. Inmediatamente después del secado de las soluciones, se sembraron fibroblastos (1.0×10^3 células/ cm^2) en las placas de cultivo de pocillos pretratados y se incubaron con DMEM/F12 suplementado durante 24h a 37° y 5 % de CO_2 . Por último, se analizó la viabilidad celular mediante el ensayo del kit LIVE/DEAD® Calcein/Etidium homodimer (Thermo).

Para el segundo ensayo celular, las células se sembraron directamente en placas de cultivo de 48 pocillos no tratadas y se incubaron en DMEM/F12 suplementado a 37° y 5 % de CO_2 durante 24 horas para permitir una adecuada adhesión celular. A continuación, se sustituyó el medio de cultivo, de forma independiente, por las diferentes soluciones de materiales (5, 25, 100, 250 o 500 ppm) preparadas en DMEM/F12 suplementado. A continuación, las células se cultivaron durante 24h a $37^\circ C$ y 5 % de CO_2 . Para los controles positivos, se añadió DMEM/12 fresco, en lugar de la solución de los materiales, a las placas de los pocillos de cultivo.

Por último, se estudió la viabilidad celular mediante el ensayo del kit LIVE/DEAD® Calcein/Etidium homodimer (Thermo). Para ambas pruebas celulares, el ensayo de homodímero de Calceína-AM/Etidium se realizó de acuerdo con las directrices del fabricante del kit. Brevemente, las células se incubaron con $1\mu M$ de calceína y $2\mu M$ de homodímero de etidio durante 30 minutos; después, las células se lavaron con PBS 1X (Gibco) y se mantuvieron en DEM-F12 suplementado. Se tomaron inmediatamente fotografías con un microscopio de epifluorescencia (Zeiss) y se calculó el porcentaje de células viables sobre el número total de células a partir de las micrografías utilizando el software Image J.

3.2.0.2. Evaluación de la liberación *in vitro* del antioxidante

El perfil de liberación del antioxidante se obtuvo mediante un método de membrana de diálisis. El FER@MFM-300(Sc) (30mg) se resuspendió en 1mL de medio salino tampón de fosfatos (PBS) (1.0M, pH 7.4). Esta mezcla se vertió en una bolsa de diálisis y se colocó en un vaso de precipitados que contenía 100mL de PBS (1.0M, pH 7.4). El medio de incubación se mantuvo en agitación (600 RPM a $37^\circ C$ durante 8 días. A los tiempos preestablecidos (0.5, 1, 2, 4, 6, 24, 72 y 192h), se extrajeron alícuotas (3mL) y se reemplazaron

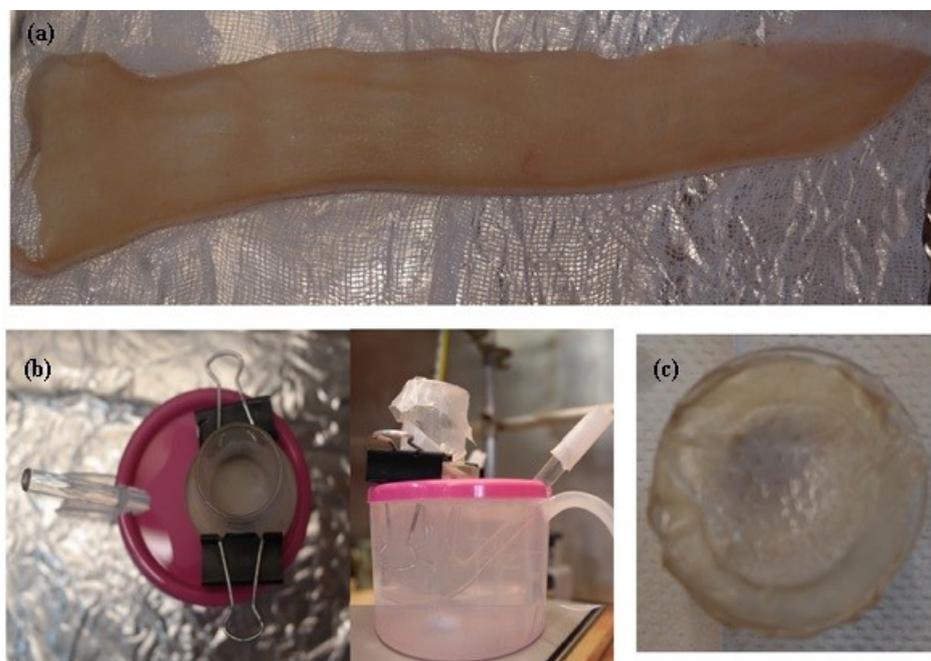


Figura 3.1: Imágenes de células de Franz de: (a) tejido extendido y pretratado para su uso, (b) tejido colocado en celdas de Franz personalizadas para estudios de difusión con suspensiones de FER@MFM-300(Sc) y AF; y (c) tejido después del proceso de difusión.

con medio fresco para mantener las condiciones de "sumidero". La cinética de la liberación del fármaco se siguió por medio de la cuantificación del fármaco con espectroscopia UV-vis (UV-2600, Shimadzu), a una longitud de onda de 216nm, previamente validado por el método analítico descrito en la sección [4.2.1](#).

Después del experimento del perfil de liberación del fármaco, el sólido fue recuperado y evaluado por PXRD, con la finalidad de corroborar la retención de la cristalinidad del material MOF.

3.2.0.3. Ensayo de permeación *ex-vivo* en piel humana por celdas de Franz

Se utilizó el modelo de permeación celular de Franz para determinar la capacidad de permeación del FER@MFM-300(Sc), simulando una aplicación tópica del fármaco. Se empleó tejido humano de espalda baja (Figuras [2.5](#) A y [3.1](#)). Este tejido se obtuvo de una donante femenina, sometida a cirugía estética, y se empleó con el consentimiento previo de la donante y siguiendo los lineamientos del protocolo aprobado por el Instituto Nacional de Rehabilitación (Ciudad de México, México) #5454 y la declaración de Helsinki.

El tejido fue acondicionado en un medio de disolución salina con antibióticos y conservado en un frasco hermético a 5°C entre las primeras 12 horas después de ser extraído; el grosor de la piel fue de 7mm. Para el compartimento donante, las formulaciones FER@MFM-300(Sc) y la dispersión acuosa de AF, equivalente a $4.15 \times mol$ de FER^- se resuspendieron en 1mL de agua desionizada. Se estableció un control negativo como tejido sin formulación. El compartimento receptor consistía en un tampón de fosfatos de pH 7.4 que simulaba un medio fisiológico. Los experimentos se llevaron a cabo en un baño térmico para conservar la temperatura de 37°C, y una velocidad de agitación de 500 RPM durante 87h a los tiempos preestablecidos (0.5, 1, 2, 4, 6, 24, 72 y 192h). Después, se extrajo una alícuota de 3mL del compartimento receptor y se analizó por UV-Visible a 216nm para determinar la cantidad de la carga que difunde a través de las capas de la piel (denominada difusión sistémica). Como prueba de control, el experimento de permeación se llevó a cabo también con una suspensión acuosa de AF ($6.68mg \cdot mL^{-1}$) (Figura 2.5 C). Los ensayos se realizaron por triplicado.

Por último, se procedió a analizar las muestras de piel para determinar la biodistribución del antioxidante dentro de las capas de la piel. Para ello, se retiraron cuidadosamente las muestras de piel de las celdas de Franz y realizó el procedimiento de Tape-Stripping con 5 tiras sucesivas de cinta adhesiva (Scotch® 3M®) a cada muestra de piel para eliminar la capa SC (Figura 4.10), siguiendo la metodología de ensayo de permeabilización *in vivo* (DâSouza (2014), Escobar-Chavez et al. (2008), Esposito et al. (2018), Limcharoen et al. (2019)). A continuación, todas las tiras se introdujeron en un matraz con 15mL de acetona, que se agitó mecánicamente durante 24h. Luego, cada muestra de piel se fragmentó en pequeños trozos con unas tijeras quirúrgicas y se extrajo el fármaco con 15mL de acetona (24h). Las muestras se examinaron por espectrofotometría UV-vis a una longitud de onda de 327.5nm.

3.2.0.4. Evaluación del efecto antioxidante del FER^- liberado del MFM-300(Sc).

El efecto antioxidante del ferulato (FER^-) liberado del MOF MFM-300(Sc) se evaluó utilizando fibroblastos de piel dérmica procedentes de cirugías estéticas (tras la firma de la carta de consentimiento informado), y se trataron de acuerdo con el protocolo preestablecido (Pérez-Díaz et al., 2015). El FER@MFM-300(Sc) se incubó en el medio de cultivo durante 5 días. Las células se cultivaron en medio DMEM/F12 (Gibco) suplementado con 10 % de suero bovino fetal (Gibco) y 10 % de penicilina/estreptomicina (Gibco). Para analizar las especies reactivas de oxígeno (ROS) se utilizó el kit Cell-ROX® (Thermo). Brevemente, se analizaron 500.000 células, las muestras con MFM-300(Sc) y FA@MFM-300(Sc) se incubaron durante 20 minutos antes de la incubación con H_2O_2 , luego se realizó también la incubación con

peróxido de hidrógeno (100mM) durante 20 minutos. Tras la incubación, se realizó la tinción con CellRox (500nM) y 7-AAD (10 μ M, BD) durante una hora siguiendo las instrucciones del proveedor. Las muestras se estudiaron en el citómetro de flujo FACS Aria III (BD). Se analizaron 10,000 eventos por condición experimental y los porcentajes de células positivas se obtuvieron con el software FACS Diva (BD).

3.3. Modelado molecular del FER@ MFM-300(Sc)

Para estimar la configuración de las moléculas del fármaco en los sólidos seleccionados, se realizaron cálculos de Monte Carlo (MC) y la teoría funcional de la densidad (DFT) combinados para un mayor entendimiento de la naturaleza microscópica del proceso de liberación del FER^- por parte del FER@MFM-300(Sc). La estructura cristalina del MFM-300(Sc) se tomó de un trabajo experimental previo (Ibarra et al., 2011) y las posiciones atómicas se relajaron en el nivel de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) manteniendo fijos los parámetros de la celda unitaria. Antes de proceder a la interacción simulada entre el FER^- y el MFM-300(Sc), las estructuras iniciales para el MFM-300(Sc) se optimizaron utilizando un funcional GGA-PBE (Perdew et al., 1996), en el caso del anión ferulato (FER^-) adsorbido se ajustó geoméricamente utilizando Na^+ como catión compensador. Esta última optimización usó cálculos de la teoría funcional de la densidad ($DMol^3$ empleando un funcional GGA-PBE y base de DNP (ver Figura 3.2).

Las cargas atómicas del Na(FER^-) (vease Figura 3.3) se calcularon mediante el enfoque de ajuste ESP (Heinz and Suter, 2004) (i) adsorción de baja cobertura del Na FER en condiciones anhidras y (ii) adsorción de alta cobertura del Na FER ya hidratado.

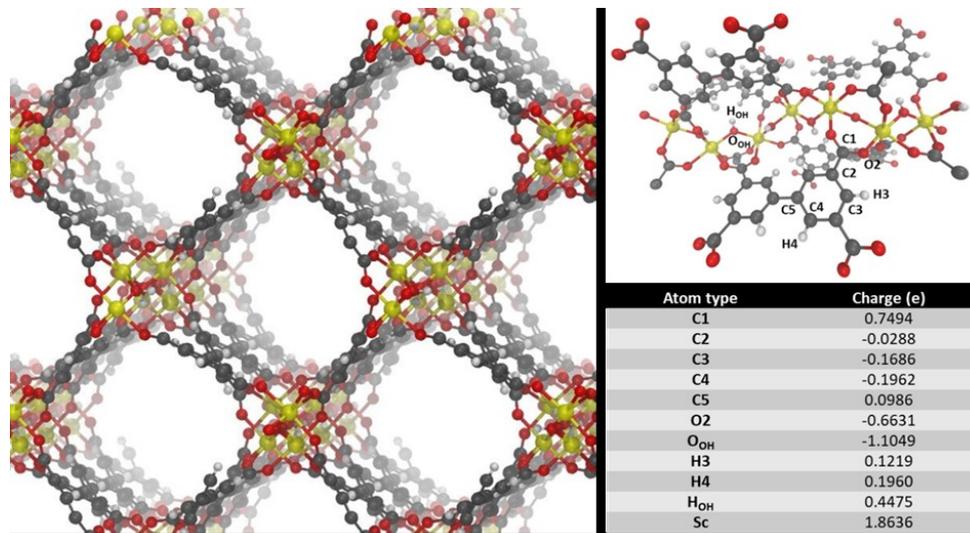


Figura 3.2: Ilustración de la estructura optimizada por DFT de MFM-300(Sc) (izquierda), descripción de los diferentes tipos de átomos (arriba a la derecha) y sus correspondientes cargas (abajo a la derecha). Los átomos de Sc, C, O y H se representan respectivamente en amarillo, gris, rojo y blanco.

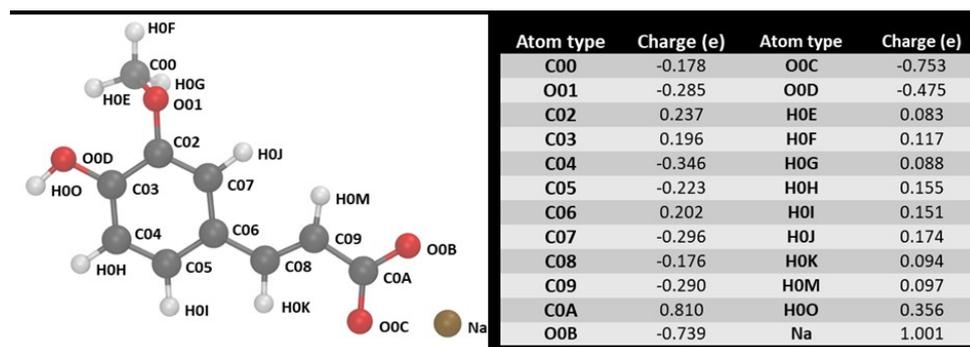


Figura 3.3: Ilustración de los iones Na^+ y FER^- mostrando sus tipos de átomos (izquierda) y sus correspondientes cargas atómicas (derecha). Los átomos de Na, C, O y H se representan respectivamente en color ocre, gris, rojo y blanco.

Capítulo 4

Resultados y discusión

En el presente capítulo se discuten los resultados de mayor relevancia en cuanto al desarrollo, caracterización, evaluación, y modelado del sistema FER@MFM-300(Sc).

Los resultados se dividen en resultados previos y posteriores a la carga del ácido ferúlico como aniones ferulato (FER^-).

4.1. Previo a la carga del FER^-

El PXRD confirmó que el MOF MFM-300(Sc) cristaliza en el grupo espacial tetragonal quiral $I4_122$, con cada centro binuclear [$Sc^2(\mu-OH)$] (Figura 4.1) coordinado octaédricamente con seis donantes de O de cuatro grupos carboxilatos diferentes del ligando $BPTC^{-4}$ (bifenil-3,3',5,5'-tetracarboxilato) y dos de dos grupos $\mu-OH$ diferentes, dando lugar a una estructura 3D con un canal de aproximadamente 8.1Å, tal y como se informa en el trabajo de Ibarra et al. (2011).

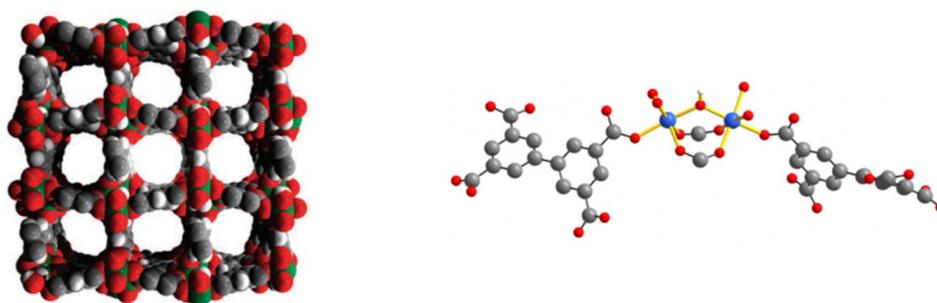


Figura 4.1: Vista de la estructura de MFM-300(Sc) a lo largo del eje b mostrando canales de 8.1 Å (izquierda); y vista de la coordinación de Sc(III) en MFM-300(Sc), mostrando [$BPTC^{-4}$] y el grupo μ^2-OH (derecha).

Los datos recogidos de la citotoxicidad del MFM-300(Sc) y de sus componentes ($BPTC^{-4}$, Sc^{+3}), mostraron que tanto el MFM-300(Sc) como Sc^{+3} no alteraron de manera significativa la viabilidad de las células en comparación con los controles positivos. La viabilidad de las células se mantuvo en más del 98 % tras 24 horas de incubación en cualquiera de las concentraciones utilizadas (Figura 4.2). Dicho comportamiento resultó prácticamente constante incluso después de 120h. No obstante, en las placas de cultivo pretratadas con $BPTC^{-4}$ la viabilidad celular se redujo considerablemente de forma dependiente respecto a la dosis. Los tratamientos con $BPTC^{-4}$ redujeron significativamente la cantidad de células de 5.5 veces a 5 ppm a 8.8 veces a 500 ppm. Además, las imágenes de las células obtenidas con un microscopio de epifluorescencia revelaron que, aún utilizando sólo 5 ppm de $BPTC^{-4}$, las células adoptan en el medio de incubación una morfología redondeada. Esta última observación indica que la adhesión de los fibroblastos no era adecuada en los pozos de cultivo pretratados con $BPTC^{-4}$ (Figura 4.2). A partir de estos resultados no sólo se demuestra que Sc^{+3} y MFM-300(Sc) presentan una biocompatibilidad aceptable para la administración tópica de fármacos, sino que también se confirma que $BPTC^{-4}$ muestra un efecto citotóxico negativo. Cabe destacar, que estos hallazgos supusieron un importante punto de inflexión que permitió darle continuidad a la investigación de la permeabilidad transdérmica del FER^{-} tras la administración tópica de este antioxidante utilizando $FER@MFM-300(Sc)$ como portador.

4.2. Posterior a la carga del FER^{-}

4.2.1. Evaluación de la carga del FER^{-}

Se empleó la espectroscopia de absorción UV-vis para monitorear la concentración de FER^{-} durante el proceso de impregnación (Figura 4.3).

El pico máximo de absorbancia se determinó en un barrido de 180 a 400nm a una velocidad de $10nm s^{-1}$, como se muestra en la Figura 4.3 (imagen izquierda). Los datos de absorbancia se registraron a 206 nm y se interpolaron en una curva de calibración en el rango de concentración de 5.3 a $87.5\mu g mL^{-1}$ descrita por la ecuación $Absorbancia=0.018[FER^{-}]-0.046$ con un coeficiente de correlación de 0.999 (véase la Figura 4.3 (imagen derecha)). La carga de fármaco se estimó en 16.15wt %, lo que corresponde a 0.31mol de FER^{-} por mol de $FER@MFM-300(Sc)$.

Este contenido de fármaco fue corroborado además por el análisis TGA (Figura 4.4). El análisis PXRD del $FER@MFM-300(Sc)$ cargada de fármaco (el ferulato se adsorbe como FER^{-} y Na^{+}) revela que el proceso de impregnación no modifica la estructura cristalina del MFM-300(Sc) (Figura 4.5). En tanto que las mediciones de adsorción de N_2 evidenciaron una disminución del área de Brunauer, Emmett y Teller (BET) y del volumen de poros con

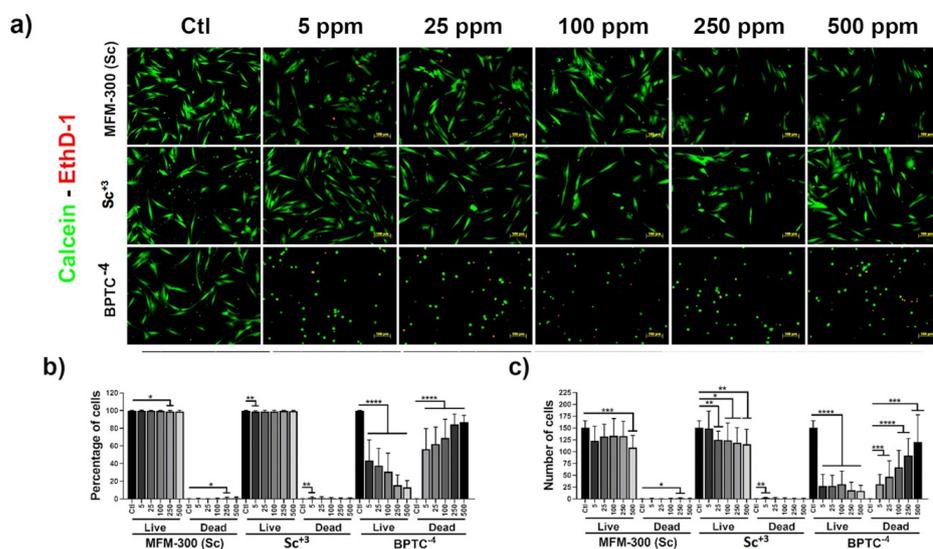


Figura 4.2: a) Muestra las células viables (verdes/positivas a la calceína) y muertas (rojas/positivas a la EthD-1) sembradas en placas de pocillos de cultivo pretratadas con diferentes concentraciones de MFM-300(Sc), Sc(III) y $BPTC^{-4}$ (20x de la Figura 4.2). b) y c) muestran el número total de células o el porcentaje de células viables y muertas respectivamente. Prueba ANOVA y prueba de comparaciones múltiples de Sidak. * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$, *** $p < 0.0005$ y **** $p < 0.00005$. Las barras de escala corresponden a $100 \mu m$.

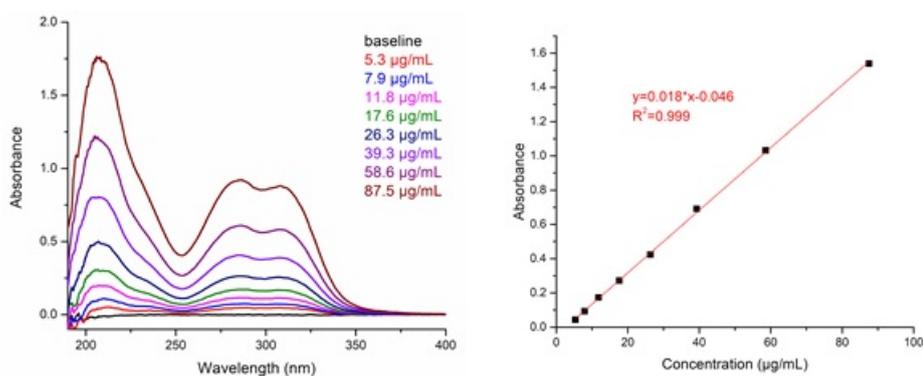


Figura 4.3: Cuantificación de la carga del fármaco: (izquierda) espectros de la curva de calibración, barrido absorbancia de absorbancia de FER^- en 1.0M PBS, pH=7.4 por espectrofotometría UV-vis con detección a 206nm. Rango de concentración de 5.3 a $87.5 \mu g mL^{-1}$; y (derecha) ecuación correspondiente de FER^- Absorbancia = $0.018[FER^-] - 0.046$ con un coeficiente de correlación de 0.999.

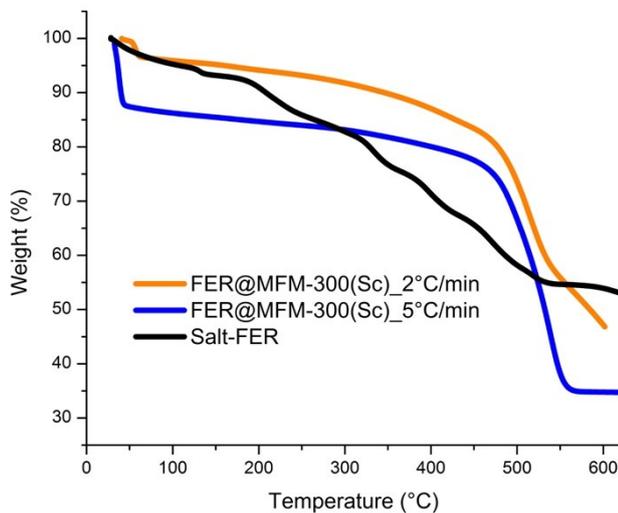


Figura 4.4: TGA de la $FER@MFM-300(Sc)$ sintetizada con una tasa de $2^{\circ}C/min$ (naranja), $5^{\circ}C/min$ (azul) y la sal de FER^{-} (negro)

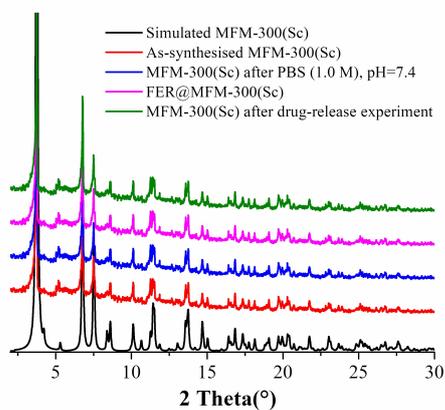


Figura 4.5: Patrones PXRD para el $MFM-300(Sc)$ simulado (negro), el $MFM-300(Sc)$ sintetizado (rojo), el $MFM-300(Sc)$ después de la inmersión en PBS (1.0 M) durante 5 días y $pH=7.4$ (azul), el $FER@MFM-300(Sc)$ (púrpura) y el $MFM-300(Sc)$ después del experimento de liberación del fármaco (verde), demostrando la integridad estructural tras el contacto con el PBS durante (tiempo), tras la carga y la liberación del FER^{-} .

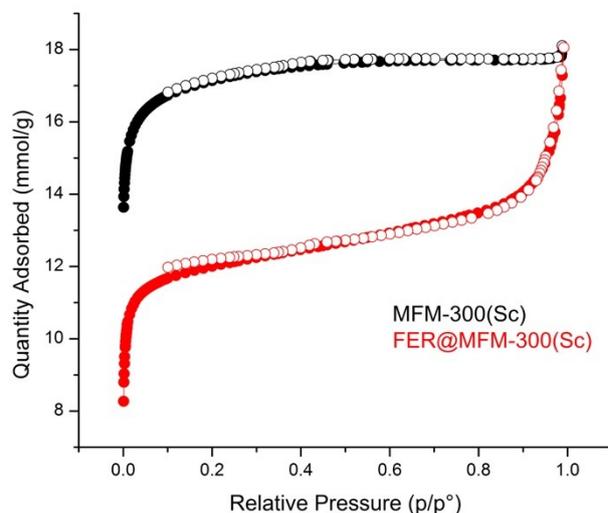


Figura 4.6: Isotherma N_2 de MFM-300(Sc) (negro) (área BET y volumen de poros de $1300m^2 g^{-1}$ y $0.56cm^3 g^{-1}$, respectivamente) y FER@ MFM-300(Sc) (rojo) (área BET y volumen de poros de $915m^2 g^{-1}$ y $0.39cm^3 g^{-1}$, respectivamente). La disminución de la posición de MFM-300(Sc) indica la carga de FER en los poros del material MOF.

respecto al sólido prístino ($915m^2 g^{-1}$ y $0.39cm^3 g^{-1}$ frente a $1,300m^2 g^{-1}$ y $0.56cm^3 g^{-1}$, respectivamente) (Figura 4.6).

Por otra parte, las simulaciones de Monte Carlo Gran Canónico (GCMC, por sus siglas en inglés) predijeron una menor carga de FER^- en los poros (10.7wt %) prediciendo una disminución de la superficie teórica accesible de N_2 del material vacío vs material cargado FER@MFM-300(Sc) ($1,480m^2 g^{-1}$ frente a $1,290m^2 g^{-1}$). Estas observaciones sugieren que parte de la carga útil experimental no está asociada a un confinamiento de la FER^- en los poros del MOF.

4.2.2. Cinética de liberación del FER^-

La cinética de liberación del fármaco de FER@MFM-300(Sc) se evaluó más a fondo mediante estudios *in vitro* utilizando una técnica de difusión con bolsa de diálisis.

En el análisis de la cinética de liberación del fármaco de FER@MFM-300(Sc), se distinguen dos regímenes distintos en el perfil de liberación del fármaco (Figura 4.7).

Inicialmente, cerca del 37.0 % de FER^- se libera en las primeras 6h; esta rápida liberación inicial se asocia al conocido “efecto de liberación ex-

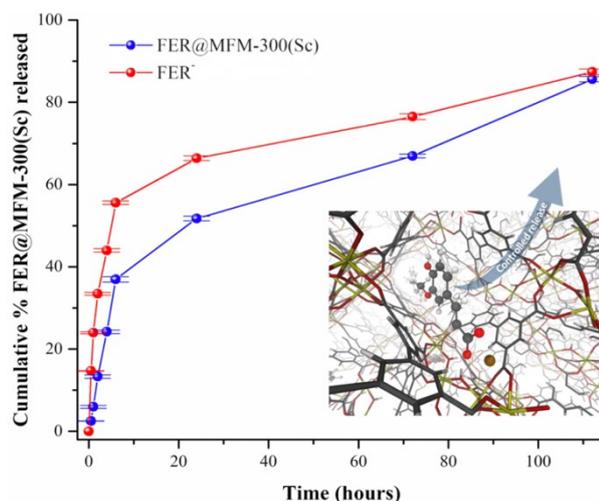


Figura 4.7: Comparación entre el perfil de liberación in vitro de la FER^- libre (círculos rojos) y la FER^- liberado desde el MFM-300(Sc) mediante la técnica de la bolsa de diálisis (círculos azules). Se realizaron cinco experimentos *in vitro* independientes para generar las barras de error (estadísticas). En el recuadro se muestra una representación esquemática de la liberación de FER^- desde el material FER@MFM-300(Sc).

plosiva” (Bellido et al. (2014), Li et al. (2017), Ruyra et al. (2015)), pudiendo descartar que esté relacionado con la degradación de MFM-300(Sc), puesto que en los ensayos de liberación del fármaco y en las condiciones fisiológicas simuladas utilizadas para los ensayos de citotoxicidad que se realizaron, se evidenció que la estructura mantiene su integridad (Figura 4.5). Resulta interesante que esta carga útil (4.04wt %) coincida de forma aproximada con la desviación entre la captación total experimental y el valor predicho para el FER^- confinado en los poros (5.4wt %). Así pues, es probable que este primer régimen corresponda a la liberación de FER^- inicialmente absorbido en la superficie externa del MOF. En otras palabras, esta primera liberación de FER^- no procede de los microporos del MFM-300(Sc). Ésta proviene probablemente de la superficie externa de los cristales del MOF.

Por el contrario, en el segundo régimen, el proceso de liberación es considerablemente más lento, liberando hasta un 52 % del fármaco cargado durante aproximadamente 24 horas. Al final del experimento, la liberación alcanza el 9.4wt %, lo que coincide con el 10.7wt % predicho en los cálculos, lo que sugiere que la liberación corresponde a la entrega de FER^- confinada inicialmente en los poros del material MOF.

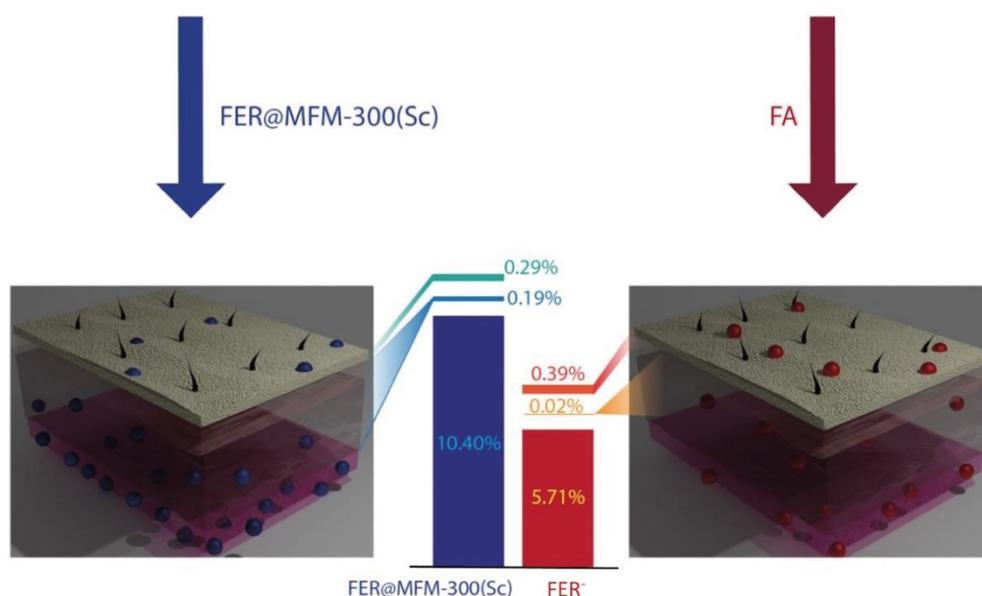


Figura 4.8: Porcentaje de antioxidante retenido dentro de la piel; en los experimentos de permeación *ex-vivo* de FER^- utilizando la formulación $FER@MFM-300(Sc)$, y utilizando una suspensión acuosa de AF libre.

4.2.3. Evaluación de la permeación del FER^- en estudios *ex vivo*

Los datos recopilados de los ensayos *ex vivo* que se llevarán a cabo en las celdas de difusión de Franz, indican que al utilizar el sistema $FER@MFM-300(Sc)$, cerca del 10.40 % de la carga permea a través de la piel hasta el compartimento sistémico, a diferencia de lo que ocurre en el sistema con una suspensión acuosa de AF libre, en el que sólo llega al compartimento receptor cerca del 5.71 % del fármaco (Figura 4.8), lo que se atribuye a la oxidación y a la escasa solubilidad del AF libre en la piel. Resulta interesante que, la cantidad de antioxidante retenida en el SC cuando se utiliza la formulación $FER@MFM-300(Sc)$ y el AF libre es comparable a 0.20 % y casi insignificante, respectivamente.

El portador ($MFM-300(Sc)$) permaneció en el SC, lo cual quedó evidenciado por el tamaño de los cristales (Figura 4.9). Asimismo, se observa que la cantidad de fármaco que se retiene en las capas dérmica y epidérmica es de alrededor del 0.29 % cuando se utiliza $FER@MFM-300(Sc)$ y del 0.39 % para el caso del AF libre. Las tasas de permeación determinadas para la FER^- y la $FER@MFM-300(Sc)$ fueron de 12.1×10^{-4} y $5.9 \times 10^{-4} (nmol \cdot cm^{-2} \cdot h^{-1})$, respectivamente.

Estos hallazgos ponen de manifiesto que en comparación con el AF libre, la permeación del fármaco a través de la piel humana se ve mejorada por el

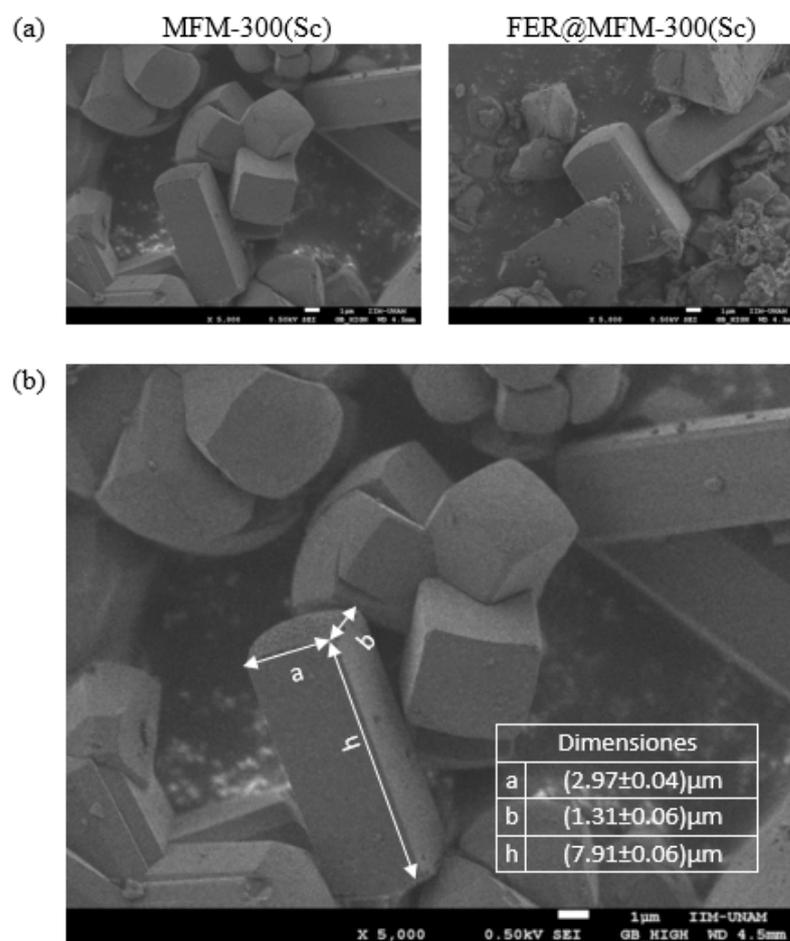


Figura 4.9: Imágenes de microscopio electrónico de barrido de: (a) los MOFs MFM-300(Sc) y FER@MFM-300(Sc) con 16.15wt % de carga de FER^- ; (b) las dimensiones de un cristal representativo de MFM-300(Sc), ampliadas 5.000x.

portador (MFM-300(Sc)). Tales diferencias podrían atribuirse a la promoción de la absorción de FER^- en el interior de FER@MFM-300(Sc), posiblemente por vías transcelulares o paracelulares. Además, la disponibilidad del fármaco es mayor cuando se administra como especie iónica FER^- con respecto a cuando se administra directamente como especie protonada (AF).

Por lo tanto, la escasa solubilidad del AF en la suspensión acuosa, así como su propensión a oxidarse, reduce la concentración de las especies moleculares disponibles, lo que retarda la penetración a través de las capas de la piel. El alcance terapéutico de la permeación de FER^- de FER@MFM-300(Sc) en la región epidermis-dermis, sistémica, o deposición desde el SC, implica también la posterior liberación prolongada hasta por 5 días de la carga con el inocuo biodegradación del portador, requisito de especial interés para cuadros clínicos crónicos.

La evidencia de la no permeación de la FER@MFM-300(Sc) en las capas dérmicas de la piel, se puso en evidencia mediante estudios de SEM antes y después de la técnica de tape stripping, debido a que las dimensiones de los cristales del FER@MFM-300(Sc) (ca. $30.7\mu m^3$)* superan el tamaño de los poros de la piel, lo que corrobora que el nuevo sistema es sólo para la liberación modificada y no para la permeación (Figura 4.10).

4.2.4. Comprensión microscópica de las interacciones FER@MFM-300(Sc)

Los cálculos de Monte Carlo (MC) y la teoría de funcionales de la densidad (DFT) se combinaron para comprender el origen microscópico de esta liberación lenta. El análisis de las configuraciones MC para la adsorción en condiciones anhidras de la FER^- reveló que la molécula de fármaco establece enlaces tipo puente de hidrógeno relativamente fuertes con los grupos funcionales $\mu - OH$ del MFM-300(Sc) a través de sus grupos carboxílicos a una distancia característica $O_{COO^-} - O_{\mu-OH}$ de aproximadamente 3.0\AA como se ve en las funciones de distribución radial (RDF) en la Figura 4.11 A.

Dicha disposición, ilustrada en la Figura 4.12 A, se traduce en una elevada energía de enlace ($-43.5kcal \cdot mol^{-1}$) calculada por DFT, que debe ser superada para que las moléculas sean expulsadas de la estructura del MOF. Por otra parte, las simulaciones de MC realizadas en disolución evidenciaron que las especies FER^- presentan una fuerte interacción con el agua a través de sus grupos carboxílicos, con una distancia $O_{COO^-} - O_w$ corta y característica de 2.5\AA , tal y como se observa en el correspondiente RDF representado en la Figura 4.11(b). Asimismo, una fracción de estas moléculas de agua establece fuertes enlaces de hidrógeno con los grupos $\mu - OH$ de la pared del poro del MOF con la distancia característica $O_w - O_{\mu-OH}$ de 2.7\AA

*Dimensiones calculadas a partir de los valores reportados en la Figura 4.9(b).

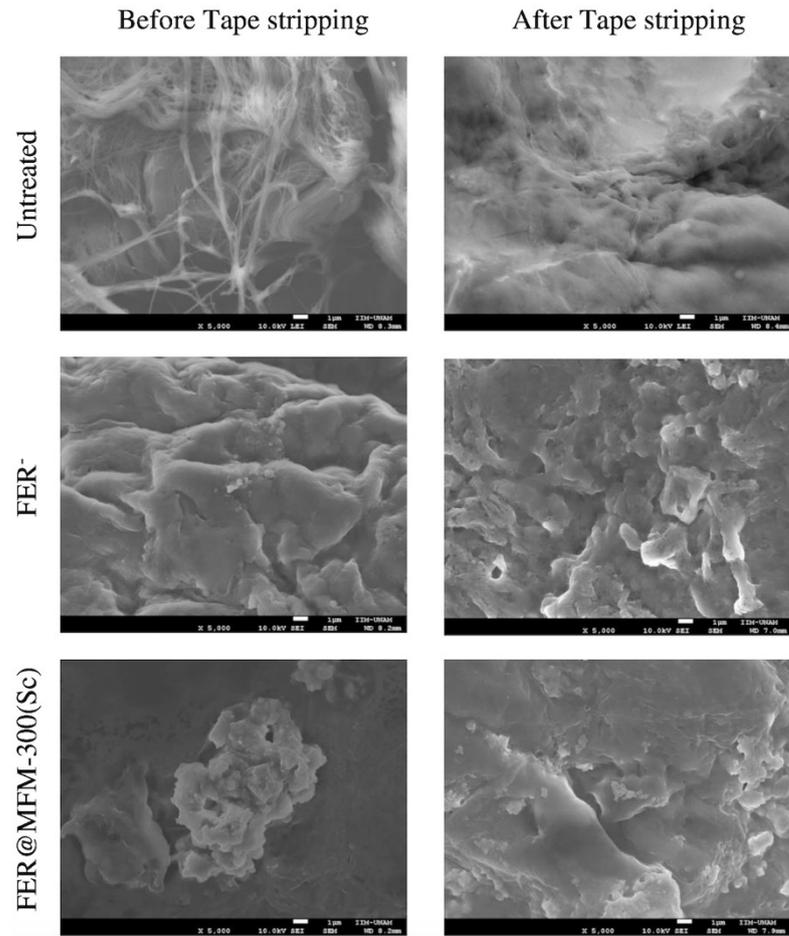


Figura 4.10: Imágenes de microscopio electrónico de barrido del estrato córneo (SC) de la piel no tratada y tratada con FER^- libre y adsorbida en el sistema $FER@MFM-300(Sc)$, antes y después de la técnica de eliminación de la cinta.

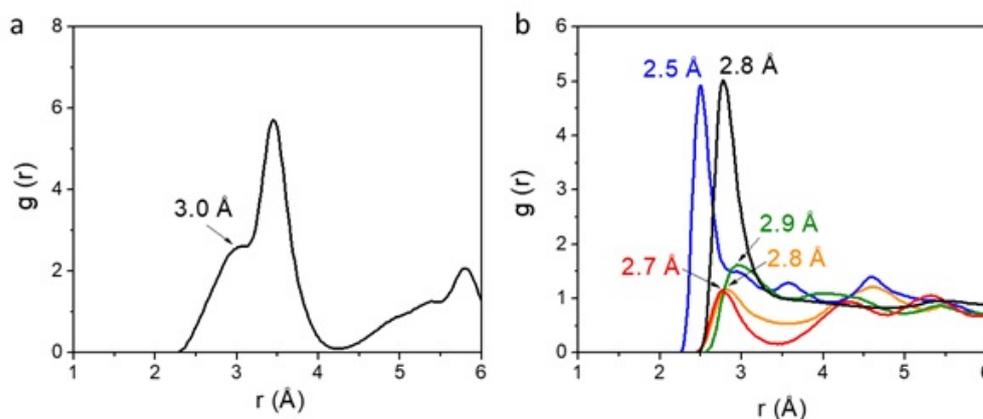


Figura 4.11: Funciones de distribución radial (RDFs) obtenidas a partir de cálculos MC a 310K. (a) en condiciones anhidras, interacciones entre los átomos O de las funciones COO^- de la FER^- y los átomos O de los grupos $\mu-OH$ del MOF. (b), en el estado hidratado, interacciones entre los átomos de oxígeno de las propias moléculas de agua (línea negra) y con los átomos de oxígeno de los grupos $\mu-OH$ (línea roja) del MFM-300(Sc) y con los átomos de oxígeno de los grupos funcionales carboxílicos (línea azul), éter (línea naranja) y fenol (línea verde) del FER^- .

(Figura [4.11](#) B).

La interacción conjunta entre el FER^- y el agua y el agua-MOF ofrece un escenario óptimo para estabilizar las especies de FER^- en el entorno confinado, ya que el agua desempeña un papel fundamental al actuar como puente entre la pared del poro del MOF y el FER^- para retener fuertemente el fármaco, como puede verse en la Figura [4.12](#) B. A su vez, las simulaciones DFT confirmaron el hecho de que dicha disposición de la FER^- es altamente estable con una energía de unión correspondiente de $-120 \text{ kcal mol}^{-1}$, que coincide con una liberación lenta observada experimentalmente.

Al igual que estas simulaciones computacionales, los espectros experimentales de ^{13}C CP MAS RMN confirman la interacción de FER^- dentro del material MOF. En el espectro de FER@MFM-300(Sc), las señales de RMN procedentes de FER^- son considerablemente menores en comparación con las de MFM-300(Sc). Se aprecian un par de señales en la región de los carboxilatos; la primera, a 174.9ppm, es la más intensa y es atribuible al COO^- unido a Sc^{+3} en MFM-300(Sc). La segunda aparece a 170.7ppm y se atribuye al COO^- procedente de la especie FER^- . Por último, la señal de $COO^- FER^- - Na^+$ se sitúa en 173.1ppm, es decir, que el COO^- se desplazó 2.4ppm a campos más fuertes cuando se adsorbió en MFM-300(Sc) (Figura [4.13](#)).

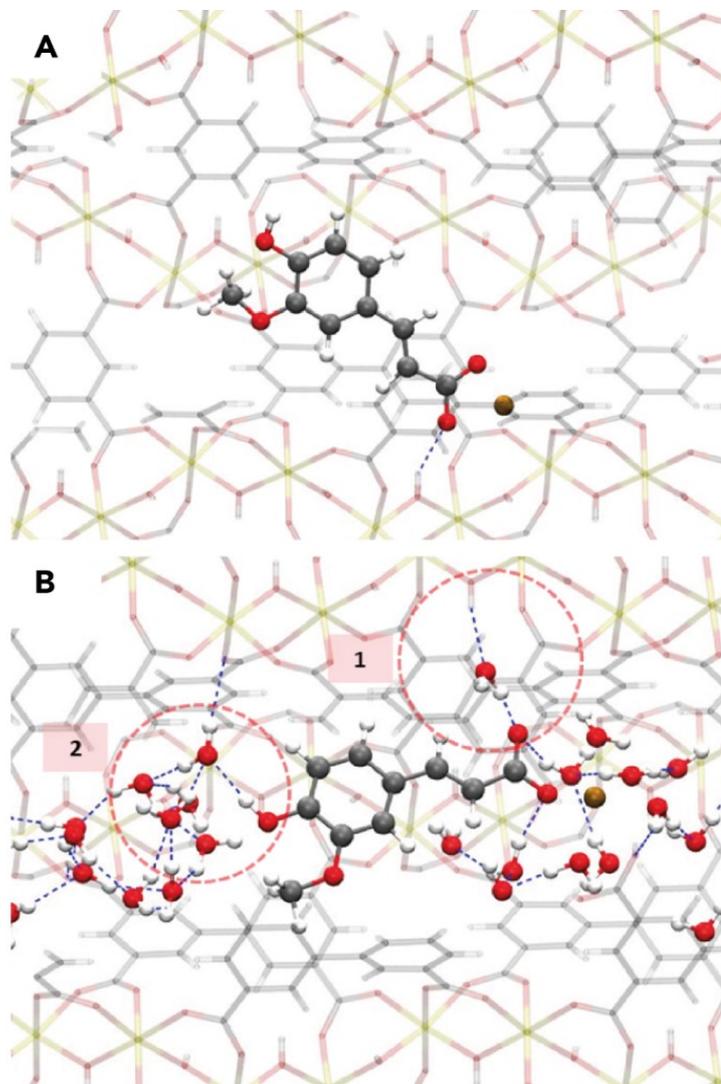


Figura 4.12: Imágenes representativas de MC de la adsorción de FER^+ en MFM-300(Sc) (a) en condiciones anhidras, mostrando el aducto simple entre los grupos carboxílicos de FER^+ y los grupos $\mu - OH$ de la pared del poro e (b) hidratada, mostrando las interacciones de FER^+ con moléculas de H_2O formando (1) un aducto simple con los grupos $\mu - OH$ de la pared del poro o (2) grupos en el centro del poro. Los átomos de Sc, O, C y H se representan respectivamente en amarillo, rojo, gris y blanco. Los átomos de MFM-300(Sc) se muestran translúcidos para mayor claridad. Los enlaces H se muestran en líneas azules discontinuas.

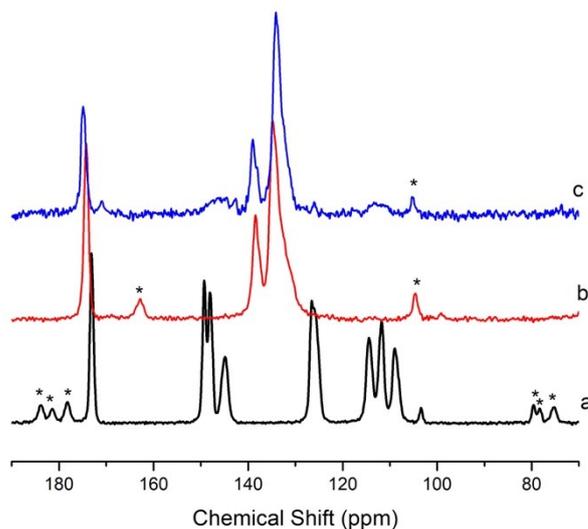


Figura 4.13: Espectros ^{13}C CP MAS RMN de: a) la sal $FER^-—Na^+$; b) MFM-300(Sc) y c) FER@MFM-300(Sc). Las señales marcadas con * son bandas laterales de giro.

4.2.5. Evaluación del efecto antioxidante del FER^-

Finalmente, para examinar si el fármaco terapéutico conservó sus efectos farmacológicos antioxidantes después del proceso de liberación a largo plazo, se probó la eficacia antioxidante de FER^- liberado del vehículo microporoso (MFM-300(Sc)), mediante el control de las especies reactivas de oxígeno (ROS) producido en los fibroblastos dérmicos de la piel al ser tratados con H_2O_2 .

Los resultados obtenidos demostraron que el estado sin tinción marca el 100 % de las células sin expresión de ROS (CellRox+), las células muertas (7-AAD+), o doblemente marcadas (CellRox/7-AAD+). En el estado basal (sin tratamiento con H_2O_2), sólo el 0.2 % de las células permanecen sin marcar y el 67.5 % muestran expresión de ROS, mientras que, como era de esperar, las células incubadas con H_2O_2 presentan un aumento de la producción de ROS (88.7 %), la población sin marcar disminuye (0.6 %), y la población con células muertas y ROS+ mostró un 10.7 %. En cambio, cuando las células fueron tratadas con FER@MFM-300(Sc) (100 ppm) el porcentaje de células no teñidas (sin ROS ni tinción de células muertas) aumenta considerablemente (25.9 %) en comparación con los valores observados en el estado basal (0.6 %) (Figura 4.14).

Este hecho confirma que el FER^- liberado por el FER@MFM-300(Sc)

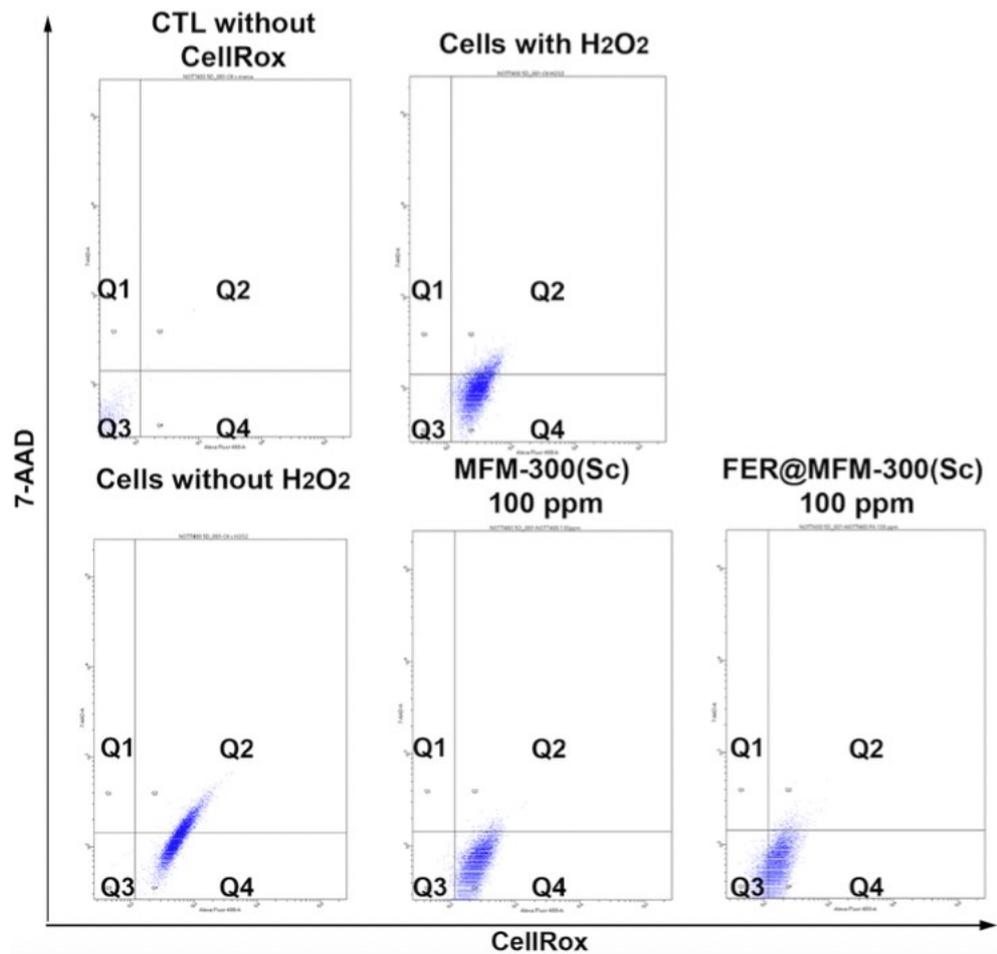


Figura 4.14: Gráficos de puntos de citometría de flujo de los fibroblastos dérmicos de la piel con y sin un tratamiento previo con un medio de cultivo suplementado con FER@MFM-300(Sc) antes de la exposición al H_2O_2 . Los gráficos muestran las siguientes poblaciones: muertas (Q1; 7-AAD), doblemente teñidas (Q2; CellRox/7-AAD), no teñidas (Q3) y ROS positivas (Q4; CellRox). Todas las poblaciones se analizaron con las diferentes condiciones experimentales.

conserva su biofuncionalidad al eliminar las especies ROS. A su vez, la aplicación del MFM-300(Sc) a las células incrementa el número de células no marcadas del 0.6 % al 1.3 %, sugiriendo que el MFM-300(Sc) exhibe una imprevista capacidad antioxidante. Dichos resultados indican que el FER@MFM-300(Sc) es capaz no sólo de liberar FER^- de forma sostenida a largo plazo, sino también de mejorar la biopreservación de los fibroblastos de la piel dérmica durante el proceso de suministro.

Capítulo 5

Conclusiones

En este estudio, utilizamos la estrategia de encapsulación postsintética que se rige por interacciones no covalentes entre FER^- y el MFM-300(Sc). Mientras tanto, el análisis de las configuraciones calculadas con el método Monte Carlo y la teoría funcional de la densidad (DFT) para la adsorción de FER^- en estado seco reveló que la molécula del fármaco establece enlaces de hidrógeno relativamente fuertes con los grupos funcionales los grupos funcionales $\mu-OH$ del MFM-300(Sc) a través de sus grupos carboxílicos a una distancia característica $O_{COO^-} - O_{\mu-OH}$ de aproximadamente 3,0 Å. En general, el sistema FER@MFM-300(Sc) parece ser un candidato prometedor en la terapia cutánea debido a su alta carga de fármaco, administración de fármaco controlable y excelente estabilidad en condiciones fisiológicas cutáneas simuladas. Los resultados obtenidos demuestran que FER@MFM-300(Sc) no solo permite la liberación sostenida a largo plazo de FER^- sino también mejora la bioconservación de los fibroblastos de la piel dérmica durante el proceso de entrega. Por lo tanto, este trabajo pone en evidencia que el MFM-300(Sc) es una opción viable para lograr una liberación controlada a más largo plazo a través de la piel humana, que además cuenta con una excepcional estabilidad química en condiciones fisiológicas, permitiendo así la protección y en consecuencia la extensión de la vida útil del ferulato.

Bibliografía

- Abazari, R., Mahjoub, A. R., Ataei, F., Morsali, A., Carpenter-Warren, C. L., Mehdizadeh, K., and Slawin, A. M. (2018). Chitosan immobilization on bio-mof nanostructures: a biocompatible pH-responsive nanocarrier for doxorubicin release on MCF-7 cell lines of human breast cancer. *Inorganic Chemistry*, 57(21):13364–13379.
- Abel, J. and Haarmann-Stemmann, T. (2010). An introduction to the molecular basics of aryl hydrocarbon receptor biology.
- Achmann, S., Hagen, G., Kita, J., Malkowsky, I. M., Kiener, C., and Moos, R. (2009). Metal-organic frameworks for sensing applications in the gas phase. *Sensors*, 9(3):1574–1589.
- Agostoni, V., Horcajada, P., Noiray, M., Malanga, M., Aykaç, A., Jicsinszky, L., Vargas-Berenguel, A., Semiramo, N., Daoud-Mahammed, S., Nicolas, V., et al. (2015). A “green” strategy to construct non-covalent, stable and bioactive coatings on porous mof nanoparticles. *Scientific reports*, 5(1):1–7.
- Ahmad, Z. (2003). The properties and application of scandium-reinforced aluminum. *Jom*, 55(2):35–39.
- Alkilani, A. Z., McCrudden, M. T., and Donnelly, R. F. (2015). Transdermal drug delivery: innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum. *Pharmaceutics*, 7(4):438–470.
- Alsaiani, S. K., Patil, S., Alyami, M., Alamoudi, K. O., Aleisa, F. A., Merzaban, J. S., Li, M., and Khashab, N. M. (2018). Endosomal escape and delivery of CRISPR/Cas9 genome editing machinery enabled by nanoscale zeolitic imidazolate framework. *Journal of the American Chemical Society*, 140(1):143–146.
- Álvarez, J. R., Peralta, R. A., Balmaseda, J., González-Zamora, E., and Ibarra, I. A. (2015). Water adsorption properties of a sc(iii) porous coordination polymer for CO₂ capture applications. *Inorg. Chem. Front.*, 2:1080–1084.

- André, V. and Quaresma, S. (2016). *Bio-inspired Metal-Organic Frameworks in the Pharmaceutical World: a brief review*. IntechOpen.
- Antolovich, M., Bedgood, D. R., Bishop, A. G., Jardine, D., Prenzler, P. D., and Robards, K. (2004). LC-MS investigation of oxidation products of phenolic antioxidants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(4):962–971.
- Batten, S. R., Champness, N. R., Chen, X.-M., Garcia-Martinez, J., Kitagawa, S., Öhrström, L., O’Keeffe, M., Suh, M. P., and Reedijk, J. (2013). Terminology of metal–organic frameworks and coordination polymers (iupac recommendations 2013). *Pure and Applied Chemistry*, 85(8):1715–1724.
- Bauer, S., Serre, C., Devic, T., Horcajada, P., Marrot, J., Férey, G., and Stock, N. (2008). High-throughput assisted rationalization of the formation of metal organic frameworks in the iron (III) aminoterephthalate solvothermal system. *Inorganic chemistry*, 47(17):7568–7576.
- Bellido, E., Guillevic, M., Hidalgo, T., Santander-Ortega, M. J., Serre, C., and Horcajada, P. (2014). Understanding the colloidal stability of the mesoporous MIL-100 (Fe) nanoparticles in physiological media. *Langmuir*, 30(20):5911–5920.
- Bennett, T. D., Cao, S., Tan, J. C., Keen, D. A., Bithell, E. G., Beldon, P. J., Friscic, T., and Cheetham, A. K. (2011). Facile mechanosynthesis of amorphous zeolitic imidazolate frameworks. *Journal of the American Chemical Society*, 133(37):14546–14549.
- Bitzer, J. and Kleist, W. (2019). Synthetic strategies and structural arrangements of isoreticular mixed-component metal–organic frameworks. *Chemistry â–A European Journal*, 25(8):1866–1882.
- Bolton, J. L., Trush, M. A., Penning, T. M., Dryhurst, G., and Monks, T. J. (2000). Role of quinones in toxicology. *Chemical research in toxicology*, 13(3):135–160.
- Bosch, M., Zhang, M., and Zhou, H.-C. (2014). Increasing the stability of metal-organic frameworks. *Adv. Chem*, 2014(182327.10):1155.
- Butova, V. V., Soldatov, M. A., Guda, A. A., Lomachenko, K. A., and Lambert, C. (2016). Metal-organic frameworks: structure, properties, methods of synthesis and characterization. *Russian Chemical Reviews*, 85(3):280.
- Cao, Y., Zhu, Z., Xu, J., Wang, L., Sun, J., Chen, X., and Fan, Y. (2015). Sc_2 (pydc) 2 unit based 1d, 2d and 3d metal–organic frameworks as heterogeneous lewis acid catalysts for cyanosilylation. *Dalton Transactions*, 44(4):1942–1947.

- Carrasco, S. (2018). Metal-organic frameworks for the development of biosensors: A current overview. *Biosensors*, 8(4).
- Cavka, J. H., Jakobsen, S., Olsbye, U., Guillou, N., Lamberti, C., Bordiga, S., and 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.
- Cawley, J. and Ruhm, C. J. (2011). The economics of risky health behaviors. In *Handbook of health economics*, volume 2, pages 95–199. Elsevier.
- Chesson, T. and Schelter, E. J. (2019). Rare earth elements: Mendeleev’s bane, modern marvels. *Science*, 363(6426):489–493.
- Chen, B., Wang, L., Xiao, Y., Fronczek, F. R., Xue, M., Cui, Y., and Qian, G. (2009). A luminescent metal–organic framework with lewis basic pyridyl sites for the sensing of metal ions. *Angewandte Chemie*, 121(3):508–511.
- Chen, B., Xiang, S., and Qian, G. (2010). Metal- organic frameworks with functional pores for recognition of small molecules. *Accounts of chemical research*, 43(8):1115–1124.
- Chen, B., Yang, Y., Zapata, F., Lin, G., Qian, G., and Lobkovsky, E. (2007). Luminescent open metal sites within a metal–organic framework for sensing small molecules. *Advanced Materials*, 19(13):1693–1696.
- Chen, Q., Xu, M., Zheng, W., Xu, T., Deng, H., and Liu, J. (2017). Se/Ru-decorated porous metal–organic framework nanoparticles for the delivery of pooled siRNAs to reversing multidrug resistance in taxol-resistant breast cancer cells. *ACS applied materials & interfaces*, 9(8):6712–6724.
- Chen, T.-T., Yi, J.-T., Zhao, Y.-Y., and Chu, X. (2018a). Biomimetic metal–organic framework nanoparticles enable intracellular delivery and endo-lysosomal release of native active proteins. *Journal of the American Chemical Society*, 140(31):9912–9920.
- Chen, W. and Wu, C. (2018). Synthesis, functionalization, and applications of metal–organic frameworks in biomedicine. *Dalton Transactions*, 47(7):2114–2133.
- Chen, Y., Li, P., Modica, J. A., Drout, R. J., and Farha, O. K. (2018b). Acid-resistant mesoporous metal–organic framework toward oral insulin delivery: Protein encapsulation, protection, and release. *Journal of the American Chemical Society*, 140(17):5678–5681.
- Cheng, G., Li, W., Ha, L., Han, X., Hao, S., Wan, Y., Wang, Z., Dong, F., Zou, X., Mao, Y., et al. (2018). Self-assembly of extracellular vesicle-like

- metal–organic framework nanoparticles for protection and intracellular delivery of biofunctional proteins. *Journal of the American Chemical Society*, 140(23):7282–7291.
- Choe, E. (2020). Roles and action mechanisms of herbs added to the emulsion on its lipid oxidation. *Food Science and Biotechnology*, 29(9):1165–1179.
- Chui, S. S.-Y., Lo, S. M.-F., Charmant, J. P., Orpen, A. G., and Williams, I. D. (1999). A chemically functionalizable nanoporous material. *Science*, 283(5405):1148–1150.
- Cohen, A. J., Ross Anderson, H., Ostro, B., Pandey, K. D., Krzyzanowski, M., Künzli, N., Gutschmidt, K., Pope, A., Romieu, I., Samet, J. M., et al. (2005). The global burden of disease due to outdoor air pollution. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 68(13-14):1301–1307.
- Cohen, L. and Jefferies, A. (2019). Environmental exposures and cancer: using the precautionary principle. *Ecancermedicalscience*, 13.
- Cohen, S. M. (2012). Postsynthetic methods for the functionalization of metal–organic frameworks. *Chemical reviews*, 112(2):970–1000.
- Crascì, L., Lauro, M. R., Puglisi, G., and Panico, A. (2018). Natural antioxidant polyphenols on inflammation management: Anti-glycation activity vs metalloproteinases inhibition. *Critical reviews in food science and nutrition*, 58(6):893–904.
- Cravillon, J., Nayuk, R., Springer, S., Feldhoff, A., Huber, K., and Wiebcke, M. (2011). Controlling zeolitic imidazolate framework nano- and microcrystal formation: insight into crystal growth by time-resolved in situ static light scattering. *Chemistry of Materials*, 23(8):2130–2141.
- Cui, Y., Yue, Y., Qian, G., and Chen, B. (2012). Luminescent functional metal–organic frameworks. *Chemical reviews*, 112(2):1126–1162.
- Daniell, H. W. (1971). Smoker’s wrinkles: a study in the epidemiology of “crow’s feet”. *Annals of internal medicine*, 75(6):873–880.
- Ding, Y., Xu, H., Xu, C., Tong, Z., Zhang, S., Bai, Y., Chen, Y., Xu, Q., Zhou, L., Ding, H., et al. (2020). A nanomedicine fabricated from gold nanoparticles-decorated metal–organic framework for cascade chemo/chemodynamic cancer therapy. *Advanced Science*, 7(17):2001060.
- DâSouza, S. (2014). A review of in vitro drug release test methods for nano-sized dosage forms. *Advances in Pharmaceutics*, 2014.
- Eddaoudi, M., Kim, J., Rosi, N., Vodak, D., Wachter, J., O’Keeffe, M., and Yaghi, O. M. (2002). Systematic design of pore size and functionality

- in isorecticular mofs and their application in methane storage. *Science*, 295(5554):469–472.
- Emigh, R. A. (1990). The aluminum-scandium-lithium-magnesium system as a potential source of superplastically formable alloys.
- Escobar-Chavez, J. J., Merino-Sanjuán, V., López-Cervantes, M., Urban-Morlan, Z., Piñón-Segundo, E., Quintanar-Guerrero, D., and Ganem-Quintanar, A. (2008). The tape-stripping technique as a method for drug quantification in skin. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences*, 11(1):104–130.
- Espósito, E., Carducci, F., Mariani, P., Huang, N., Simelière, F., Cortesi, R., Romeo, G., and Puglia, C. (2018). Monoolein liquid crystalline phases for topical delivery of crocetin. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 171:67–74.
- Ezzati, M., Lopez, A. D., Rodgers, A., Vander Hoorn, S., Murray, C. J., Group, C. R. A. C., et al. (2002). Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *The Lancet*, 360(9343):1347–1360.
- Fairen-Jimenez, D., Moggach, S., Wharmby, M., Wright, P., Parsons, S., and Duren, T. (2011). Opening the gate: framework flexibility in ZIF-8 explored by experiments and simulations. *Journal of the American Chemical Society*, 133(23):8900–8902.
- Farage, M., Miller, K., Elsner, P., and Maibach, H. (2008). Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *International journal of cosmetic science*, 30(2):87–95.
- Feng, D., Liu, T.-F., Su, J., Bosch, M., Wei, Z., Wan, W., Yuan, D., Chen, Y.-P., Wang, X., Wang, K., et al. (2015). Stable metal-organic frameworks containing single-molecule traps for enzyme encapsulation. *Nature communications*, 6(1):1–8.
- Feng, L., Wang, K.-Y., Powell, J., and Zhou, H.-C. (2019a). Controllable synthesis of metal-organic frameworks and their hierarchical assemblies. *Matter*, 1(4):801–824.
- Feng, L., Yuan, S., Qin, J.-S., Wang, Y., Kirchon, A., Qiu, D., Cheng, L., Madrahimov, S. T., and Zhou, H.-C. (2019b). Lattice expansion and contraction in metal-organic frameworks by sequential linker reinstallation. *Matter*, 1(1):156–167.
- Férey, G., Mellot-Draznieks, C., Serre, C., Millange, F., Dutour, J., Surblé, S., and Margiolaki, I. (2005). A chromium terephthalate-based solid with unusually large pore volumes and surface area. *Science*, 309(5743):2040–2042.

- Férey, G., Serre, C., Mellot-Draznieks, C., Millange, F., Surblé, S., Dutour, J., and Margiolaki, I. (2004). A hybrid solid with giant pores prepared by a combination of targeted chemistry, simulation, and powder diffraction. *Angewandte Chemie*, 116(46):6456–6461.
- Fletcher, A. J., Cussen, E. J., Prior, T. J., Rosseinsky, M. J., Kepert, C. J., and Thomas, K. M. (2001). Adsorption dynamics of gases and vapors on the nanoporous metal organic framework material $Ni_2(4,4 - \text{Bipyridine})_3(\text{NO}_3)_4$ Guest Modification of Host Sorption Behavior. *Journal of the American Chemical Society*, 123(41):10001–10011. PMID: 11592878.
- Flores, J. G., Zárate-Colín, J. A., Sánchez-González, E., Valenzuela, J. R., Gutiérrez-Alejandre, A., Ramírez, J., Jancik, V., Aguilar-Pliego, J., Zorrilla, M. C., Lara-García, H. A., González-Zamora, E., Guzmán-González, G., González, I., Maurin, G., and Ibarra, I. A. (2020). Partially reversible H_2S adsorption by MFM-300(Sc): Formation of polysulfides. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 12(16):18885–18892. PMID: 32233387.
- Ford-Hutchinson, A. W. and Perkins, D. J. (1971). The binding of scandium ions to transferrin in vivo and in vitro. *European Journal of Biochemistry*, 21(1):55–59.
- Freinkel, R. K. and Woodley, D. T. (2001). *The biology of the skin*. CRC Press.
- Furukawa, H., Cordova, K. E., O’Keeffe, M., and Yaghi, O. M. (2013). The chemistry and applications of metal-organic frameworks. *Science*, 341(6149):1230444.
- Ghatak, S. B. and Panchal, S. J. (2010). Ferulic acid—an insight into its current research and future prospects. *Trends in Food Science & Technology*.
- Giliopoulos, D., Zamboulis, A., Giannakoudakis, D., Bikiaris, D., and Triantafyllidis, K. (2020). Polymer/metal organic framework (mof) nanocomposites for biomedical applications. *Molecules*, 25(1):185.
- Gillies, E. R. and Frechet, J. M. (2005). Dendrimers and dendritic polymers in drug delivery. *Drug discovery today*, 10(1):35–43.
- Haas, K. L. and Franz, K. J. (2009). Application of metal coordination chemistry to explore and manipulate cell biology. *Chemical reviews*, 109(10):4921–4960.
- Haddad, S., Abánades Lázaro, I., Fantham, M., Mishra, A., Silvestre-Albero, J., Osterrieth, J. W., Kaminski Schierle, G. S., Kaminski, C. F., Forgan,

- R. S., and Fairen-Jimenez, D. (2020). Design of a functionalized metal-organic framework system for enhanced targeted delivery to mitochondria. *Journal of the American Chemical Society*, 142(14):6661–6674.
- Han, Y., Liu, W., Huang, J., Qiu, S., Zhong, H., Liu, D., and Liu, J. (2018). Cyclodextrin-based metal-organic frameworks (CD-MOFs) in pharmaceuticals and biomedicine. *Pharmaceutics*, 10(4):271.
- Harbuzaru, B., Corma, A., Rey, F., Jordá, J., Ananias, D., Carlos, L., and Rocha, J. (2009). A Miniaturized Linear pH Sensor Based on a Highly Photoluminescent Self-Assembled Europium(III) metal-organic framework. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(35):6476–6479.
- He, T., Ni, B., Xu, X., Li, H., Lin, H., Yuan, W., Luo, J., Hu, W., and Wang, X. (2017). Competitive coordination strategy to finely tune pore environment of zirconium-based metal-organic frameworks. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 9(27):22732–22738.
- Heinz, H. and Suter, U. W. (2004). Atomic charges for classical simulations of polar systems. *The Journal of Physical Chemistry B*, 108(47):18341–18352.
- Hidalgo, T., Alonso-Nocelo, M., Bouzo, B., Reimondez-Troitiño, S., Abuin-Redondo, C., de la Fuente, M., and Horcajada, P. (2020). Biocompatible iron (III) carboxylate metal-organic frameworks as promising RNA nanocarriers. *Nanoscale*, 12(8):4839–4845.
- Hofmann, K. A. and Kuspert, F. (1897). Verbindungen von kohlenwasserstoffen mit metallsalzen. *Zeitschrift für anorganische Chemie*, 15(1):204–207.
- Horcajada, P., Chalati, T., Serre, C., Gillet, B., Sebrie, C., Baati, T., Eubank, J. F., Heurtaux, D., Clayette, P., Kreuz, C., et al. (2010). Porous metal-organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging. *Nature materials*, 9(2):172–178.
- Horcajada, P., Gref, R., Baati, T., Allan, P. K., Maurin, G., Couvreur, P., Férey, G., Morris, R. E., and Serre, C. (2012). Metal-organic frameworks in biomedicine. *Chemical reviews*, 112(2):1232–1268.
- Horcajada, P., Serre, C., Vallet-Regí, M., Sebban, M., Taulelle, F., and Férey, G. (2006). Metal-organic frameworks as efficient materials for drug delivery. *Angewandte Chemie International Edition*, 45(36):5974–5978.
- Horowitz, C. (1975). Scandium: its occurrence, chemistry, physics, metallurgy, biology, and technology.[extensive bibliography for each chapter].
- Hoskins, B. F. and Robson, R. (1989). Infinite polymeric frameworks consisting of three dimensionally linked rod-like segments. *Journal of the American Chemical Society*, 111(15):5962–5964.

- Hoskins, B. F. and Robson, R. (1990). Design and construction of a new class of scaffolding-like materials comprising infinite polymeric frameworks of 3D-linked molecular rods. a reappraisal of the zinc cyanide and cadmium cyanide structures and the synthesis and structure of the diamond-related frameworks $[N(CH_3)_4][CuIZnII(CN)_4]$ and $CuI[4, 4', 4'', 4''' - tetracyanotetraphenylmethane]BF_4 \cdot xC_6H_5NO_2$. *Journal of the American Chemical Society*, 112(4):1546–1554.
- Hou, C., Xu, Q., Yin, L., and Hu, X. (2012). Metal-organic framework templated synthesis of Co_3O_4 nanoparticles for direct glucose and H_2O_2 detection. *Analyst*, 137:5803–5808.
- Hou, C.-C. and Xu, Q. (2019). Metal-organic frameworks for energy. *Advanced Energy Materials*, 9(23):1801307.
- Ibarra, I. A., Mace, A., Yang, S., Sun, J., Lee, S., Chang, J.-S., Laaksonen, A., Schröder, M., and Zou, X. (2016). Adsorption properties of mfm-400 and mfm-401 with CO_2 and hydrocarbons: Selectivity derived from directed supramolecular interactions. *Inorganic Chemistry*, 55(15):7219–7228. PMID: 27030923.
- Ibarra, I. A., Yang, S., Lin, X., Blake, A. J., Rizkallah, P. J., Nowell, H., Allan, D. R., Champness, N. R., Hubberstey, P., and Schröder, M. (2011). Highly porous and robust scandium-based metal-organic frameworks for hydrogen storage. *Chemical Communications*, 47(29):8304–8306.
- Illes, B., Hirschle, P., Barnert, S., Cauda, V., Wuttke, S., and Engelke, H. (2017). Exosome-coated metal-organic framework nanoparticles: an efficient drug delivery platform. *Chemistry of Materials*, 29(19):8042–8046.
- Jain, R. K., Cui, Z. â., and Domen, J. K. (2016). Chapter 4 - environmental impacts of mining. In Jain, R. K., Cui, Z. â., and Domen, J. K., editors, *Environmental Impact of Mining and Mineral Processing*, pages 53–157. Butterworth-Heinemann, Boston.
- Jarai, B. M., Stillman, Z., Attia, L., Decker, G. E., Bloch, E. D., and Fromen, C. A. (2020). Evaluating uio-66 metal-organic framework nanoparticles as acid-sensitive carriers for pulmonary drug delivery applications. *ACS applied materials & interfaces*, 12(35):38989–39004.
- Jiang, J., Zhao, Y., and Yaghi, O. M. (2016). Covalent chemistry beyond molecules. *Journal of the American Chemical Society*, 138(10):3255–3265.
- Jiao, L., Wang, Y., Jiang, H.-L., and Xu, Q. (2018a). Metal-organic frameworks as platforms for catalytic applications. *Advanced Materials*, 30(37):1703663.

- Jiao, L., Wang, Y., Jiang, H.-L., and Xu, Q. (2018b). Metal-organic frameworks as platforms for catalytic applications. *Advanced Materials*, 30(37):1703663.
- Joseph, N., Lawson, H. D., Overholt, K. J., Damodaran, K., Gottardi, R., Acharya, A. P., and Little, S. R. (2019). Synthesis and characterization of casr-metal organic frameworks for biodegradable orthopedic applications. *Scientific reports*, 9(1):1–11.
- Kalmutzki, M. J., Hanikel, N., and Yaghi, O. M. (2018). Secondary building units as the turning point in the development of the reticular chemistry of mofs. *Science advances*, 4(10):eaat9180.
- Keskin, S. and Kızılel, S. (2011). Biomedical applications of metal organic frameworks. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 50(4):1799–1812.
- Khandelwal, A., Kent, C. N., Balch, M., Peng, S., Mishra, S. J., Deng, J., Day, V. W., Liu, W., Subramanian, C., Cohen, M., et al. (2018). Structure-guided design of an hsp90 β n-terminal isoform-selective inhibitor. *Nature communications*, 9(1):1–7.
- Khoshaman, A. H. and Bahreyni, B. (2012). Application of metal organic framework crystals for sensing of volatile organic gases. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 162(1):114–119.
- Kida, K., Okita, M., Fujita, K., Tanaka, S., and Miyake, Y. (2013). Formation of high crystalline zif-8 in an aqueous solution. *CrystEngComm*, 15(9):1794–1801.
- Kitagawa, S., Kitaura, R., and Noro, S.-i. (2004). Functional porous coordination polymers. *Angewandte Chemie International Edition*, 43(18):2334–2375.
- Kreno, L. E., Leong, K., Farha, O. K., Allendorf, M., Van Duyne, R. P., and Hupp, J. T. (2012). Metal-organic framework materials as chemical sensors. *Chemical reviews*, 112(2):1105–1125.
- Kumar, N. and Pruthi, V. (2014). Potential applications of ferulic acid from natural sources. *Biotechnology Reports*, 4:86–93.
- Kundu, T., Mitra, S., Patra, P., Goswami, A., Díaz Díaz, D., and Banerjee, R. (2014). Mechanical downsizing of a gadolinium (iii)-based metal-organic framework for anticancer drug delivery. *Chemistry—a European journal*, 20(33):10514–10518.
- Lademann, J., Otberg, N., Jacobi, U., Hoffman, R. M., and Blume-Peytavi, U. (2005). Follicular penetration and targeting. In *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, volume 10, pages 301–303. Elsevier.

- Lademann, J., Schaefer, H., Otberg, N., Teichmann, A., Blume-Peytavi, U., and Sterry, W. (2004). Penetration von mikropartikeln in die menschliche haut. *Der Hautarzt*, 55(12):1117–1119.
- Lan, A., Li, K., Wu, H., Olson, D., Emge, T., Ki, W., Hong, M., and Li, J. (2009). A luminescent microporous metal-organic framework for the fast and reversible detection of high explosives. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(13):2334–2338.
- Lei, B., Wang, M., Jiang, Z., Qi, W., Su, R., and He, Z. (2018). Constructing redox-responsive metal-organic framework nanocarriers for anticancer drug delivery. *ACS applied materials & interfaces*, 10(19):16698–16706.
- Leng, X., Huang, H., Wang, W., Sai, N., You, L., Yin, X., and Ni, J. (2018). Zirconium-porphyrin pcn-222: ph-responsive controlled anticancer drug oridonin. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018.
- Li, H., Eddaoudi, M., O’Keeffe, M., and Yaghi, O. M. (1999). Design and synthesis of an exceptionally stable and highly porous metal-organic framework. *Nature*, 402(6759):276.
- Li, H., Wang, K., Sun, Y., Lollar, C. T., Li, J., and Zhou, H.-C. (2018a). Recent advances in gas storage and separation using metal-organic frameworks. *Materials Today*, 21(2):108–121.
- Li, J.-R., Sculley, J., and Zhou, H.-C. (2012). Metal-organic frameworks for separations. *Chemical reviews*, 112(2):869–932.
- Li, X., Lachmanski, L., Safi, S., Sene, S., Serre, C., Grenèche, J.-M., Zhang, J., and Gref, R. (2017). New insights into the degradation mechanism of metal-organic frameworks drug carriers. *Scientific reports*, 7(1):1–11.
- Li, Y., Zheng, Y., Lai, X., Chu, Y., and Chen, Y. (2018b). Biocompatible surface modification of nano-scale zeolitic imidazolate frameworks for enhanced drug delivery. *RSC advances*, 8(42):23623–23628.
- Lian, J., Hamedirad, M., Hu, S., and Zhao, H. (2017). Combinatorial metabolic engineering using an orthogonal tri-functional crispr system. *Nature communications*, 8(1):1–9.
- Liang, K., Coghlan, C. J., Bell, S. G., Doonan, C., and Falcaro, P. (2016a). Enzyme encapsulation in zeolitic imidazolate frameworks: a comparison between controlled co-precipitation and biomimetic mineralisation. *Chemical Communications*, 52(3):473–476.
- Liang, K., Ricco, R., Doherty, C. M., Styles, M. J., Bell, S., Kirby, N., Mudie, S., Haylock, D., Hill, A. J., Doonan, C. J., et al. (2015). Biomimetic mineralization of metal-organic frameworks as protective coatings for biomacromolecules. *Nature communications*, 6(1):1–8.

- Liang, K., Richardson, J. J., Cui, J., Caruso, F., Doonan, C. J., and Falcaro, P. (2016b). Metal–organic framework coatings as cytoprotective exoskeletons for living cells. *Advanced Materials*, 28(36):7910–7914.
- Liang, W., Chevreau, H., Ragon, F., Southon, P. D., Peterson, V. K., and D’Alessandro, D. M. (2014). Tuning pore size in a zirconium–tricarboxylate metal–organic framework. *CrystEngComm*, 16(29):6530–6533.
- Liang, W., Xu, H., Carraro, F., Maddigan, N. K., Li, Q., Bell, S. G., Huang, D. M., Tarzia, A., Solomon, M. B., Amenitsch, H., et al. (2019). Enhanced activity of enzymes encapsulated in hydrophilic metal–organic frameworks. *Journal of the American Chemical Society*, 141(6):2348–2355.
- Limcharoen, B., Toprangkobsin, P., Banlunara, W., Wanichwecharungruang, S., Richter, H., Lademann, J., and Patzelt, A. (2019). Increasing the percutaneous absorption and follicular penetration of retinal by topical application of proretinal nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 139:93–100.
- Lin, R.-B., Xiang, S., Xing, H., Zhou, W., and Chen, B. (2019a). Exploration of porous metal–organic frameworks for gas separation and purification. *Coordination chemistry reviews*, 378:87–103.
- Lin, R.-B., Xiang, S., Xing, H., Zhou, W., and Chen, B. (2019b). Exploration of porous metal–organic frameworks for gas separation and purification. *Coordination Chemistry Reviews*, 378:87–103. Special issue on the 8th Chinese Coordination Chemistry Conference.
- Liu, J., Culp, J. T., Natesakhawat, S., Bockrath, B. C., Zande, B., Sankar, S., Garberoglio, G., and Johnson, J. K. (2007). Experimental and theoretical studies of gas adsorption in $\text{Cu}_3(\text{btc})_2$: an effective activation procedure. *The Journal of Physical Chemistry C*, 111(26):9305–9313.
- Liu, J., Sun, F., Zhang, F., Wang, Z., Zhang, R., Wang, C., and Qiu, S. (2011). In situ growth of continuous thin metal–organic framework film for capacitive humidity sensing. *J. Mater. Chem.*, 21:3775–3778.
- Luo, Z., Fan, S., Gu, C., Liu, W., Chen, J., Li, B., and Liu, J. (2019). Metal–organic framework (mof)-based nanomaterials for biomedical applications. *Current medicinal chemistry*, 26(18):3341–3369.
- Luzuriaga, M. A., Welch, R. P., Dharmawardana, M., Benjamin, C. E., Li, S., Shahriavarkevishahi, A., Popal, S., Tuong, L. H., Creswell, C. T., and Gassensmith, J. J. (2019). Enhanced stability and controlled delivery of mof-encapsulated vaccines and their immunogenic response in vivo. *ACS applied materials & interfaces*, 11(10):9740–9746.

- Madison, K. C. (2003). Barrier function of the skin: à la raison d'être of the epidermis. *Journal of investigative dermatology*, 121(2):231–241.
- Makal, T. A., Li, J.-R., Lu, W., and Zhou, H.-C. (2012). Methane storage in advanced porous materials. *Chemical Society Reviews*, 41(23):7761–7779.
- McKinlay, A., Eubank, J., Wuttke, S., Xiao, B., Wheatley, P., Bazin, P., Lavalley, J.-C., Daturi, M., Vimont, A., De Weireld, G., et al. (2013). Nitric oxide adsorption and delivery in flexible mil-88 (fe) metal–organic frameworks. *Chemistry of Materials*, 25(9):1592–1599.
- Millis, A. J., Hoyle, M., McCue, H. M., and Martini, H. (1992). Differential expression of metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase genes in aged human fibroblasts. *Experimental cell research*, 201(2):373–379.
- Milstone, L. M. (2004). Epidermal desquamation. *Journal of dermatological science*, 36(3):131–140.
- Moghadam, P. Z., Li, A., Wiggin, S. B., Tao, A., Maloney, A. G. P., Wood, P. A., Ward, S. C., and Fairen-Jimenez, D. (2017). Development of a cambridge structural database subset: A collection of metal–organic frameworks for past, present, and future. *Chemistry of Materials*, 29(7):2618–2625.
- Mondloch, J. E., Karagiari, O., Farha, O. K., and Hupp, J. T. (2013). Activation of metal–organic framework materials. *CrystEngComm*, 15(45):9258–9264.
- Murray, J. C., Burch, J. A., Streilein, R. D., Iannacchione, M. A., Hall, R. P., and Pinnell, S. R. (2008). A topical antioxidant solution containing vitamins c and e stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 59(3):418–425.
- Murray, L. J., Dincă, M., and Long, J. R. (2009). Hydrogen storage in metal–organic frameworks. *Chemical Society Reviews*, 38(5):1294–1314.
- Nadizadeh, Z., Naimi-Jamal, M. R., and Panahi, L. (2018). Mechanochemical solvent-free in situ synthesis of drug-loaded $\{Cu_2(1,4\text{-bdc})_2(\text{dabco})\}_n$ mofs for controlled drug delivery. *Journal of Solid State Chemistry*, 259:35–42.
- Nasrollahi, M., Nabipour, H., Valizadeh, N., and Mozafari, M. (2020). The role of flexibility in mofs. In *Metal-Organic Frameworks for Biomedical Applications*, pages 93–110. Elsevier.

- Ng, S.-F., Rouse, J. J., Sanderson, F. D., Meidan, V., and Eccleston, G. M. (2010). Validation of a static franz diffusion cell system for in vitro permeation studies. *Aaps Pharmscitech*, 11(3):1432–1441.
- Nicholls, D. (2017). *Complexes and first-row transition elements*. Macmillan International Higher Education.
- OECD, O. (2004). Guidance document for the conduct of skin absorption studies. *Env/Jm/Mono*, pages 1–31.
- Pannatier, A., Jenner, P., Testa, B., and Etter, J. (1978). The skin as a drug-metabolizing organ. *Drug metabolism reviews*, 8(2):319–343.
- Park, K. S., Ni, A. P., Choi, J. Y., Huang, R., Uribe-Romo, F. J., Chae, H. K., O’Keeffe, M., and Yaghi, O. M. (2006). Exceptional chemical and thermal stability of zeolitic imidazolate frameworks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(27):10186–10191.
- Paudel, K. S., Milewski, M., Swadley, C. L., Brogden, N. K., Ghosh, P., and Stinchcomb, A. L. (2010). Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery. *Therapeutic delivery*, 1(1):109–131.
- Pegoraro, C., MacNeil, S., and Battaglia, G. (2012). Transdermal drug delivery: from micro to nano. *Nanoscale*, 4:1881–1894.
- Perdew, J. P., Burke, K., and Ernzerhof, M. (1996). Generalized gradient approximation made simple. *Physical review letters*, 77(18):3865.
- Pérez-Díaz, M. A., Boegli, L., James, G., Velasquillo, C., Sanchez-Sanchez, R., Martínez-Martínez, R.-E., Martínez-Castañón, G. A., and Martínez-Gutiérrez, F. (2015). Silver nanoparticles with antimicrobial activities against streptococcus mutans and their cytotoxic effect. *Materials Science and Engineering: C*, 55:360–366.
- Perles, J., Snejko, N., Iglesias, M., and Monge, M. Á. (2009). 3d scandium and yttrium arenesulfonate mof materials as highly thermally stable bifunctional heterogeneous catalysts. *Journal of Materials Chemistry*, 19(36):6504–6511.
- Pham, H., Ramos, K., Sua, A., Acuna, J., Slowinska, K., Nguyen, T., Bui, A., Weber, M. D., and Tian, F. (2020). Tuning crystal structures of iron-based metal-organic frameworks for drug delivery applications. *ACS omega*, 5(7):3418–3427.
- Pichon, A., Lazuen-Garay, A., and James, S. L. (2006). Solvent-free synthesis of a microporous metal-organic framework. *CrystEngComm*, 8(3):211–214.

- Polk, H. (2019). State of global air 2019: a special report on global exposure to air pollution and its disease burden. *Health Effects Institute: Boston, MA, USA*.
- Porter, C. J., Trevaskis, N. L., and Charman, W. N. (2007). Lipids and lipid-based formulations: optimizing the oral delivery of lipophilic drugs. *Nature reviews Drug discovery*, 6(3):231–248.
- Pulsoni, I., Lubda, M., Aiello, M., Fedi, A., Marzagalli, M., von Hagen, J., and Scaglione, S. (2022). Comparison between franz diffusion cell and a novel micro-physiological system for in vitro penetration assay using different skin models. *SLAS technology*.
- Ribeiro, I. A., Faustino, C. M., Guedes, R. C., Alfaia, A. J., and Ribeiro, M. H. (2015). Exploring drug diffusion through a membrane: A physical chemistry experiment for health and life sciences undergraduate students. *Journal of Chemical Education*, 92(5):924–927.
- Roberts, M. S. (2007). *Dermal absorption and toxicity assessment*. CRC Press.
- Rojas, S., Carmona, F. J., Maldonado, C. R., Horcajada, P., Hidalgo, T., Serre, C., Navarro, J. A., and Barea, E. (2016). Nanoscaled zinc pyrazolate metal–organic frameworks as drug-delivery systems. *Inorganic chemistry*, 55(5):2650–2663.
- Rosen, G. M., Pou, S., Ramos, C. L., Cohen, M. S., and Britigan, B. E. (1995). Free radicals and phagocytic cells. *The FASEB Journal*, 9(2):200–209.
- Ruyra, Á., Yazdi, A., Espín, J., Carné-Sánchez, A., Roher, N., Lorenzo, J., Imaz, I., and 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.
- Sajid, M. (2016). Toxicity of nanoscale metal organic frameworks: a perspective. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(15):14805–14807.
- Salamanca, C. H., Barrera-Ocampo, A., Lasso, J. C., Camacho, N., and Yarce, C. J. (2018). Franz diffusion cell approach for pre-formulation characterisation of ketoprofen semi-solid dosage forms. *Pharmaceutics*, 10(3):148.
- Saraci, F., Quezada-Novoa, V., Donnarumma, P. R., and Howarth, A. J. (2020). Rare-earth metal–organic frameworks: from structure to applications. *Chemical Society Reviews*, 49(22):7949–7977.
- Schaefer, H. and Redelmeier, T. (1996). Skin barrier.

- Schaefer, H. and Redelmeier, T. E. (1993). *European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC)*. Karger Publishers.
- Schmidtke, K., Palm, F., Hawkins, A., and Emmelmann, C. (2011). Process and mechanical properties: applicability of a scandium modified al-alloy for laser additive manufacturing. *Physics Procedia*, 12:369–374.
- Schneemann, A., Bon, V., Schwedler, I., Senkovska, I., Kaskel, S., and Fischer, R. A. (2014). Flexible metal–organic frameworks. *Chemical Society Reviews*, 43(16):6062–6096.
- Schukraft, G. E. M., Ayala, S., Dick, B. L., and Cohen, S. M. (2017). Isoreticular expansion of polymofs achieves high surface area materials. *Chem. Commun.*, 53:10684–10687.
- Senapati, S., Mahanta, A. K., Kumar, S., and Maiti, P. (2018). Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance. *Signal transduction and targeted therapy*, 3(1):1–19.
- Serre, C., Millange, F., Thouvenot, C., Nogues, M., Marsolier, G., Louër, D., and Férey, G. (2002). Very large breathing effect in the first nanoporous chromium (iii)-based solids: Mil-53 or criii (oh) $\{O_2C-C_6H_4-CO_2\}$ $\{HO_2C-C_6H_4-CO_2H\}$ \times h_2o y. *Journal of the American chemical society*, 124(45):13519–13526.
- Shannon, R. and Prewitt, C. (1969). *Acta crystallogr., sect. b: Struct. crystallogr. cryst. chem.*
- Shearier, E., Cheng, P., Zhu, Z., Bao, J., Hu, Y. H., and Zhao, F. (2016). Surface deflection reduces cytotoxicity of zn (2-methylimidazole) 2 (zif-8) without compromising its drug delivery capacity. *RSC advances*, 6(5):4128–4135.
- Sheberla, D., Bachman, J. C., Elias, J. S., Sun, C.-J., Shao-Horn, Y., and Dincă, M. (2017). Conductive mof electrodes for stable supercapacitors with high areal capacitance. *Nature materials*, 16(2):220–224.
- Sheberla, D., Sun, L., Blood-Forsythe, M. A., Er, S., Wade, C. R., Brozek, C. K., Aspuru-Guzik, A., and Dincă, M. (2014). High electrical conductivity in ni₃ (2, 3, 6, 7, 10, 11-hexaiminotriphenylene) 2, a semiconducting metal–organic graphene analogue. *Journal of the American Chemical Society*, 136(25):8859–8862.
- Silva, I. M., Carvalho, M. A., Oliveira, C. S., Profirio, D. M., Ferreira, R. B., Corbi, P. P., and Formiga, A. L. (2016). Enhanced performance of a metal–organic framework analogue to mil-101 (cr) containing amine groups for ibuprofen and nimesulide controlled release. *Inorganic Chemistry Communications*, 70:47–50.

- Simon-Yarza, T., Mielcarek, A., and Serre, P. (2018). Nanoparticles of metal-organic frameworks: On the road to.
- Singh, S. and Singh, J. (1993). Transdermal drug delivery by passive diffusion and iontophoresis: a review. *Medicinal research reviews*, 13(5):569–621.
- Su, H., Sun, F., Jia, J., He, H., Wang, A., and Zhu, G. (2015). A highly porous medical metal-organic framework constructed from bioactive curcumin. *Chemical Communications*, 51(26):5774–5777.
- Suh, M. P., Park, H. J., Prasad, T. K., and Lim, D.-W. (2012). Hydrogen storage in metal-organic frameworks. *Chemical reviews*, 112(2):782–835.
- Sumida, K., Rogow, D. L., Mason, J. A., McDonald, T. M., Bloch, E. D., Herm, Z. R., Bae, T.-H., and Long, J. R. (2012). Carbon dioxide capture in metal-organic frameworks. *Chemical reviews*, 112(2):724–781.
- Svistunova, T., Bobkova, O., and Belyasov, B. (2008). Effect of scandium on structure and properties of corrosion-resistant steels. *Metal Science & Heat Treatment*, 50.
- Szkliniarz, K., Sitarz, M., Walczak, R., JastrzÄbski, J., Bilewicz, A., ChoiÅski, J., Jakubowski, A., Majkowska, A., Stolarz, A., TrzciÅska, A., and Zipper, W. (2016). Production of medical sc radioisotopes with an alpha particle beam. *Applied Radiation and Isotopes*, 118:182–189.
- Tahmouresilerd, B., Moody, M., Agogo, L., and Cozzolino, A. F. (2019). The impact of an isorecticular expansion strategy on the performance of iodine catalysts supported in multivariate zirconium and aluminum metal-organic frameworks. *Dalton Trans.*, 48:6445–6454.
- Tamames-Tabar, C., Cunha, D., Imbuluzqueta, E., Ragon, F., Serre, C., Blanco-Prieto, M. J., and Horcajada, P. (2014). Cytotoxicity of nanoscaled metal-organic frameworks. *Journal of Materials Chemistry B*, 2(3):262–271.
- Tchalala, M., Bhatt, P., Chappanda, K., Tavares, S., Adil, K., Belmabkhout, Y., Shkurenko, A., Cadiau, A., Heymans, N., De Weireld, G., et al. (2019). Fluorinated mof platform for selective removal and sensing of so2 from flue gas and air. *Nature communications*, 10(1):1–10.
- Teplensky, M. H., Fantham, M., Li, P., Wang, T. C., Mehta, J. P., Young, L. J., Moghadam, P. Z., Hupp, J. T., Farha, O. K., Kaminski, C. F., et al. (2017). Temperature treatment of highly porous zirconium-containing metal-organic frameworks extends drug delivery release. *Journal of the American chemical society*, 139(22):7522–7532.

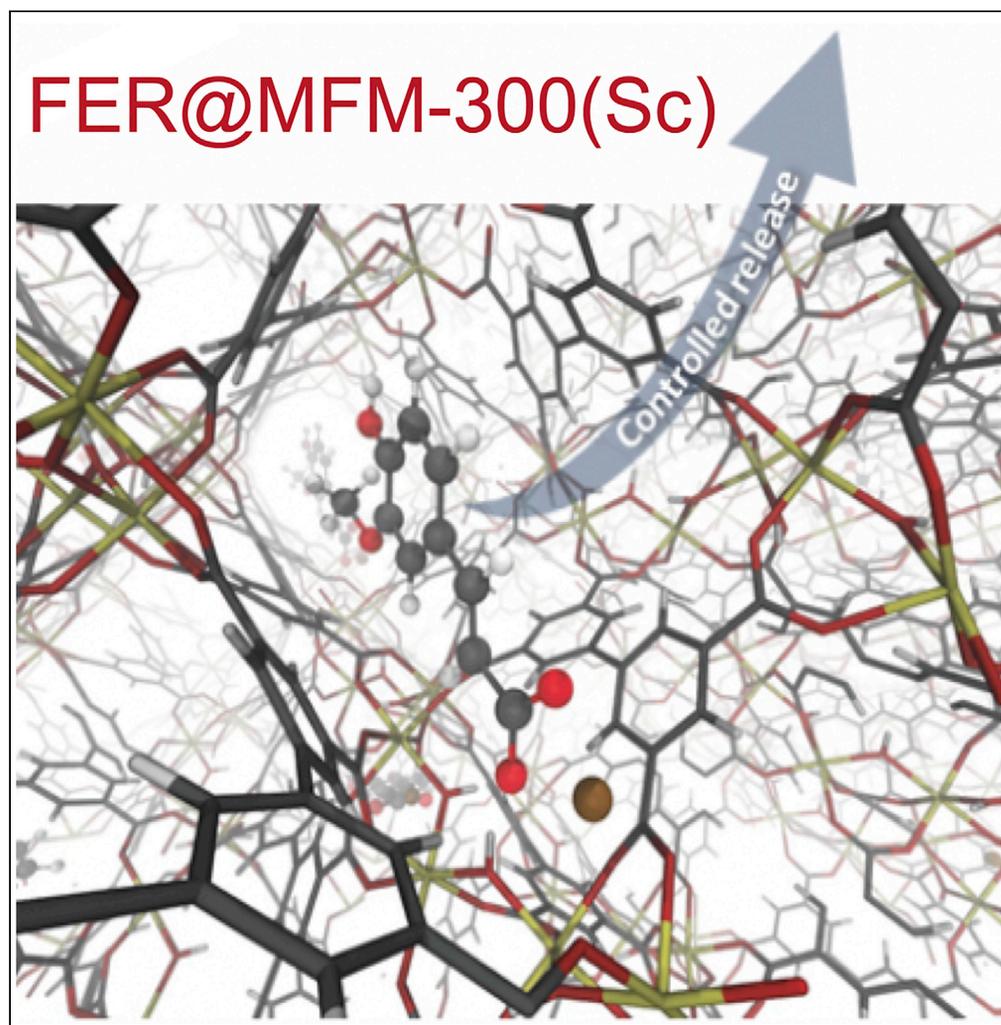
- Teplensky, M. H., Fantham, M., Poudel, C., Hockings, C., Lu, M., Guna, A., Aragonés-Anglada, M., Moghadam, P. Z., Li, P., Farha, O. K., et al. (2019). A highly porous metal-organic framework system to deliver payloads for gene knockdown. *Chem*, 5(11):2926–2941.
- Twining, S. S. (1994). Regulation of proteolytic activity in tissues. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 29(5):315–383.
- Wang, L., Wang, W., and Xie, Z. (2016). Tetraphenylethylene-based fluorescent coordination polymers for drug delivery. *Journal of Materials Chemistry B*, 4(24):4263–4266.
- Wang, L., Zheng, M., and Xie, Z. (2018a). Nanoscale metal-organic frameworks for drug delivery: a conventional platform with new promise. *J. Mater. Chem. B*, 6:707–717.
- Wang, Z., Fu, Y., Kang, Z., Liu, X., Chen, N., Wang, Q., Tu, Y., Wang, L., Song, S., Ling, D., et al. (2017). Organelle-specific triggered release of immunostimulatory oligonucleotides from intrinsically coordinated dna-metal-organic frameworks with soluble exoskeleton. *Journal of the American Chemical Society*, 139(44):15784–15791.
- Wang, Z., Hu, S., Yang, J., Liang, A., Li, Y., Zhuang, Q., and Gu, J. (2018b). Nanoscale zr-based mofs with tailorable size and introduced mesopore for protein delivery. *Advanced Functional Materials*, 28(16):1707356.
- Wang, Z., Jin, C.-M., Shao, T., Li, Y.-Z., Zhang, K.-L., Zhang, H.-T., and You, X.-Z. (2002). Syntheses, structures, and luminescence properties of a new family of three-dimensional open-framework lanthanide coordination polymers. *Inorganic Chemistry Communications*, 5(9):642–648.
- Weber, S. U., Thiele, J. J., Packer, L., and Cross, C. E. (1999). Vitamin c, uric acid, and glutathione gradients in murine stratum corneum and their susceptibility to ozone exposure. *Journal of Investigative Dermatology*, 113(6):1128–1132.
- Wiechers, J. W. (1989). The barrier function of the skin in relation to percutaneous absorption of drugs. *Pharmaceutisch Weekblad*, 11(6):185–198.
- Williams, A. (2021). Controlled drug delivery into and through skin. *Fundamentals of Drug Delivery*, pages 507–534.
- Wu, H., Gong, Q., Olson, D. H., and Li, J. (2012). Commensurate adsorption of hydrocarbons and alcohols in microporous metal organic frameworks. *Chemical Reviews*, 112(2):836–868.

- Xia, J., Xu, J., Fan, Y., Song, T., Wang, L., and Zheng, J. (2014). Indium metal–organic frameworks as high-performance heterogeneous catalysts for the synthesis of amino acid derivatives. *Inorganic Chemistry*, 53(19):10024–10026.
- Xu, A.-W., Ma, Y., and Cölfen, H. (2007). Biomimetic mineralization. *Journal of Materials Chemistry*, 17(5):415–449.
- Yaghi, O. and Li, H. (1995). Hydrothermal synthesis of a metal–organic framework containing large rectangular channels. *Journal of the American Chemical Society*, 117(41):10401–10402.
- Yaghi, O. M. (2016). Reticular chemistry, construction, properties, and precision reactions of frameworks.
- Yaghi, O. M. (2019a). Reticular chemistry in all dimensions. *ACS Central Science*, 5(8):1295–1300. PMID: 31673626.
- Yaghi, O. M. (2019b). Reticular chemistry in all dimensions.
- Yaghi, O. M., O’Keeffe, M., Ockwig, N. W., Chae, H. K., Eddaoudi, M., and Kim, J. (2003). Reticular synthesis and the design of new materials. *Nature*, 423(6941):705–714.
- Yaghi, O. M., Richardson, D. A., Li, G., Davis, C. E., and Groy, T. L. (1994). Open-framework solids with diamond-like structures prepared from clusters and metal–organic building blocks. *MRS Proceedings*, 371:15.
- Yang, Y., Hu, Q., Zhang, Q., Jiang, K., Lin, W., Yang, Y., Cui, Y., and Qian, G. (2016). A large capacity cationic metal–organic framework nanocarrier for physiological pH responsive drug delivery. *Molecular pharmaceutics*, 13(8):2782–2786.
- Yang, Y., Yao, H.-F., Xi, F.-G., and Gao, E.-Q. (2014). Amino-functionalized zirconium (iv) metal–organic framework as bifunctional acid–base catalyst for Knoevenagel condensation. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 390:198–205.
- Zárate, J. A., Sánchez-González, E., Williams, D. R., González-Zamora, E., Martis, V., Martínez, A., Balmaseda, J., Maurin, G., and Ibarra, I. A. (2019). High and energy-efficient reversible SO₂ uptake by a robust scandium (iii)-based MOF. *J. Mater. Chem. A*, 7:15580–15584.
- Zduńska, K., Dana, A., Kolodziejczak, A., and Rotsztein, H. (2018). Antioxidant properties of ferulic acid and its possible application. *Skin Pharmacology and Physiology*, 31(6):332–336.

- Zhang, J. and Ma, P. X. (2013). Cyclodextrin-based supramolecular systems for drug delivery: recent progress and future perspective. *Advanced drug delivery reviews*, 65(9):1215–1233.
- Zhang, M., Qiao, R., and Hu, J. (2020a). Engineering metal–organic frameworks (mofs) for controlled delivery of physiological gaseous transmitters. *Nanomaterials*, 10(6):1134.
- Zhang, P., Li, Y., Tang, Y., Shen, H., Li, J., Yi, Z., Ke, Q., and Xu, H. (2020b). Copper-based metal–organic framework as a controllable nitric oxide-releasing vehicle for enhanced diabetic wound healing. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 12(16):18319–18331.
- Zhang, X., da Silva, I., Godfrey, H. G. W., Callear, S. K., Sapchenko, S. A., Cheng, Y., Vitorica-Yrezabal, I., Frogley, M. D., Cinque, G., Tang, C. C., Giacobbe, C., Dejoie, C., Rudi, S., Ramirez-Cuesta, A. J., Denecke, M. A., Yang, S., and Schröder, M. (2017). Confinement of iodine molecules into triple-helical chains within robust metal–organic frameworks. *Journal of the American Chemical Society*, 139(45):16289–16296. PMID: 29020767.
- Zhang, Y., Wang, J., Bai, X., Jiang, T., Zhang, Q., and Wang, S. (2012). Mesoporous silica nanoparticles for increasing the oral bioavailability and permeation of poorly water soluble drugs. *Molecular pharmaceutics*, 9(3):505–513.
- Zhao, J., Lu, D., Moya, S., Yan, H., Qiu, M., Chen, J., Wang, X., Li, Y., Pan, H., Chen, G., et al. (2020). Bispecific t-cell engager (bite) immunotherapy of ovarian cancer based on mil-88a mof/mc gene delivery system. *Applied Materials Today*, 20:100701.
- Zhao, X., Wang, Y., Li, D.-S., Bu, X., and Feng, P. (2018). Metal–organic frameworks for separation. *Advanced Materials*, 30(37):1705189.
- Zhao, Z. and Moghadasian, M. H. (2008). Chemistry, natural sources, dietary intake and pharmacokinetic properties of ferulic acid: A review. *Food Chemistry*, 109(4):691–702.
- Zheng, H., Zhang, Y., Liu, L., Wan, W., Guo, P., Nystroïm, A. M., and Zou, X. (2016). One-pot synthesis of metal–organic frameworks with encapsulated target molecules and their applications for controlled drug delivery. *Journal of the American chemical society*, 138(3):962–968.
- Zhou, Y., Liu, L., Cao, Y., Yu, S., He, C., and Chen, X. (2020). A nanocomposite vehicle based on metal–organic framework nanoparticle incorporated biodegradable microspheres for enhanced oral insulin delivery. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 12(20):22581–22592.

Article

Controlled Transdermal Release of Antioxidant Ferulate by a Porous Sc(III) MOF



Génesis Osorio-Toribio, Miriam de J. Velásquez-Hernández, Paulo G.M. Mileo, ..., Guillaume Maurin, Enrique Lima, Ilich A. Ibarra

guillaume.maurin1@umontpellier.fr (G.M.)
lima@iim.unam.mx (E.L.)
argel@unam.mx (I.A.I.)

HIGHLIGHTS

MFM-300(Sc) presents good stability and biocompatibility

FER@MFM-300(Sc) allows the long-term transdermal release of ferulate (FER⁻)

FER@MFM-300(Sc) prevents the photodegradation of FER⁻

Osorio-Toribio et al., iScience
23, 101156
June 26, 2020 Crown
Copyright © 2020
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101156>

Article

Controlled Transdermal Release of Antioxidant Ferulate by a Porous Sc(III) MOF

Génesis Osorio-Toribio,^{1,11} Miriam de J. Velásquez-Hernández,^{2,11} Paulo G.M. Mileo,³ J. Antonio Zárate,^{1,3} Javier Aguila-Rosas,^{1,4} Gerardo Leyva-Gómez,⁵ Roberto Sánchez-Sánchez,⁶ Jonathan J. Magaña,⁷ Mario Alberto Pérez-Díaz,⁸ Isabel Abánades Lázaro,^{9,10} Ross S. Forgan,¹⁰ Guillaume Maurin,^{3,*} Enrique Lima,^{1,*} and Ilich A. Ibarra^{1,12,*}

SUMMARY

The Sc(III) MOF-type MFM-300(Sc) is demonstrated in this study to be stable under physiological conditions (PBS), biocompatible (to human skin cells), and an efficient drug carrier for the long-term controlled release (through human skin) of antioxidant ferulate. MFM-300(Sc) also preserves the antioxidant pharmacological effects of ferulate while enhancing the bio-preservation of dermal skin fibroblasts, during the delivery process. These discoveries pave the way toward the extended use of Sc(III)-based MOFs as drug delivery systems (DDSs).

INTRODUCTION

Metal-organic frameworks (MOFs) are one of the most recent classes of porous materials integrating a unique chemical and topological richness with an almost infinite combination of metal ions and multidentate organic linkers (Furukawa et al., 2013; Jiang et al., 2016; Kitagawa et al., 2004). This family of porous solids first seen as a curiosity in the field of materials science, has been envisaged for further applications, including but not limited to, gas storage (Makal et al., 2012; Murray et al., 2009; Suh et al., 2012), catalysis (Li et al., 2012; Sumida et al., 2012; Wu et al., 2012), sensors (Chen et al., 2010a; Cui et al., 2012; Kreno et al., 2012; Tchalala et al., 2019), electrical conductivity (Sheberla et al., 2014, 2017), and drug delivery (Chen and Wu, 2018; Horcajada et al., 2012; Simon-Yarza et al., 2018). Some of these hybrid materials combine outstanding adsorption/separation performances of highly challenging molecules with green synthesis and easy scale-up that make them highly attractive to address a large panel of social concerns (Chen and Wu, 2018; Horcajada et al., 2012; Simon-Yarza et al., 2018). In particular, MOFs show great potential for the design of modern drug delivery technologies (Chen and Wu, 2018; Horcajada et al., 2012; Jie and Ying-Wei, 2020; Simon-Yarza et al., 2018; Tibbetts and Kostakis, 2020). Unlike conventional drug carriers envisaged so far, e.g., micelles, liposomes, dendrimers, and mesoporous silica nanoparticles (Gillies and Fréchet, 2005; Porter et al., 2007; Senapati et al., 2018; Zhang and Ma, 2013; Zhang et al., 2012), MOFs offer a unique opportunity to modulate the incorporated drug payload and release kinetics by a fine engineering of their pore dimension (size/shape) and a fine-tuning of the nature/strength of the adsorption sites decorating their internal pore walls as well as of the functionalization of their external surfaces (Liang et al., 2019). The high degree of variability targets an efficient encapsulation of a broad range of highly challenging active pharmaceutical ingredients (APIs) in order to enhance their bioavailability and “shelf life” (Chen et al., 2018; Giménez-Marqués et al., 2016; Horcajada et al., 2010; Liu et al., 2019; Luo et al., 2019; Teplensky et al., 2017; Wang et al., 2018; Xiao-Gang et al., 2019; Ya-Pan et al., 2019; Ying et al., 2019). Cargo drug loading in MOFs can be accomplished either by an encapsulation during the synthesis (Doonan et al., 2017; Liang et al., 2015, 2019), or by a post-synthetic infiltration in the porosity of already-formed architectures (Chen et al., 2018; Horcajada et al., 2010; Teplensky et al., 2017; Wang et al., 2018). This later strategy has been widely explored in the development of controlled drug delivery systems (DDSs) of diverse natures for a large number of therapeutic agents. However, when contemplating any nano-carrier materials for biomedical applications several criteria are desired: (1) achieving an optimal drug loading efficiency (Horcajada et al., 2012), (2) allowing the protection of the drug to avoid any degradation under physiological media, (3) ensuring a gradual release of the drug once administrated to circumvent a “burst release effect” (Bellido et al., 2014; Li et al., 2017; Ruyra et al., 2015; Velásquez-Hernández et al., 2019), and (4) not having toxic effects on the body. In this context, a number of porous MOFs, built up from bio-compatible metal

¹Laboratorio de Físicoquímica y Reactividad de Superficies (LaFRoS), Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, Mexico

²Institute of Physical and Theoretical Chemistry, Graz University of Technology, Stremayrgasse 9, 8010 Graz, Austria

³ICGM, Univ. Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier, France

⁴Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana-Azcapotzalco, Ciudad de México, Mexico

⁵Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

⁶Unidad de Ingeniería de Tejidos Terapia Celular y Medicina Regenerativa Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra (INR-LGII), Ciudad de México, Mexico

⁷Laboratorio de Medicina Genómica, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra (INR-LGII), Ciudad de México, Mexico

⁸Laboratorio de Biomembranas, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, Mexico

⁹Universidad de Valencia (ICMol), Catedrático José Beltrán-2, Paterna, Spain

¹⁰WestCHEM School of Chemistry, University of Glasgow, Joseph Black

Continued



ions, i.e., Ca(II), Mg(II), Zn(II), Zr(IV), Ti(III), and Fe(III), has been discovered (Chen and Wu, 2018; Chen et al., 2018; Doonan et al., 2017; Horcajada et al., 2010, 2012; Liang et al., 2015, 2019; Simon-Yarza et al., 2018; Teplensky et al., 2017; Wang et al., 2018). However, only a small fraction of them encompass the adequate features to fulfill all requirements mentioned above (Chen and Wu, 2018; Horcajada et al., 2012; Simon-Yarza et al., 2018). Typically, most of these MOFs suffer from a fast degradation in presence of phosphates, essential components in body fluids, hampering their applications for controlled drug delivery (Bellido et al., 2014; Li et al., 2017; Ruyra et al., 2015; Velásquez-Hernández et al., 2019). The collapse of the framework is induced by a highly favorable complexation of the phosphate species to most of the metal centers tested so far, e.g., Zr(IV), Fe(III), and Zn(II) (Bellido et al., 2014; Li et al., 2017; Ruyra et al., 2015; Velásquez-Hernández et al., 2019).

In this context, Sc(III)-MOFs have never been investigated for drug delivery applications to date. This is likely mostly a result of the controversy on the bio-compatible nature of this metal. On the one hand, Sc(III) was demonstrated to be reactive toward proteins owing to its ability to replace Ca(II) in many biochemical events causing negative effects in enzyme systems and cell metabolism (Ford-Hutchinson and Perkins, 1971; Sánchez-González et al., 2013). On the other hand, Sc(III) is successfully used as a radioactive isotope in medical applications (Horovitz, 2012; Szkliniarz et al., 2016), and a low concentration of Sc(III) was proven to positively enhance specific antibiotic overproduction and have beneficial antibacterial effect (Kawai et al., 2007). Therefore, this critically urges for a comprehensive study on Sc(III) MOFs for potential drug delivery applications to address these open questions.

The present work reports the applicability of MFM-300(Sc), also denoted NOTT-400 (Ibarra et al., 2011), as drug carrier for transdermal administration of ferulic acid (FA). FA is a natural superior antioxidant since its phenolic nucleus and unsaturated side chain allow the formation of resonance-stabilized phenoxy radical acting as free radical scavenger (Antolovich et al., 2004; Chen et al., 2010b; Zduńska et al., 2018). FA also exhibits anti-diabetic, anti-cardiovascular, and anti-inflammatory properties (Antolovich et al., 2004; Chen et al., 2010b; Zduńska et al., 2018). Interestingly, this molecule has a protective role for the main skin structures such as collagen, fibroblasts, keratinocytes, and elastin (Zih-yi et al., 2019). Consequently, this therapeutic agent has been widely used in skin care formulations as photoprotective agent and delayer of skin photoaging processes and in the treatment of rosacea (Antolovich et al., 2004; Chen et al., 2010b; Zduńska et al., 2018). Owing to the importance of FA as active ingredient in a variety of cosmetic products, transdermal delivery is the most common administration route (Zih-yi et al., 2019). However, on premature exposure to sunlight FA undergoes oxidation reactions leading to the formation of quinones, dimers, and aldehydes (Antolovich et al., 2004). The photodegradation of FA not only limits its shelf-life but also reduces its effectiveness before it permeates the *stratum corneum* (SC) (Antolovich et al., 2004), which is the most superficial layer of the epidermis, and acts as skin barrier (Kalpana et al., 2010; Pegoraro et al., 2012). In order to circumvent these limitations, herein, we propose to encapsulate FA in the pores of MFM-300(Sc) with the main idea to prevent the photodegradation process of FA and to allow its continuous and sustained release over time that does not require frequent dosing.

RESULTS AND DISCUSSION

MFM-300(Sc) as Drug Carrier of FA (FER⁻)

MFM-300(Sc) of chemical formula [Sc₂(BPTC)(OH)₂], was synthesized and activated according to a previously reported procedure (Supplemental Information) (Ibarra et al., 2011). A series of characterization tools confirmed the phase purity of the material and the full activation of its porosity (see Supplemental Information). This MOF crystallizes in the chiral tetragonal space group *I*4₁22, with each [Sc₂(μ-OH)] (Figure S1) binuclear center octahedrally coordinated to six O-donors, four from four different carboxylate groups of BPTC⁻⁴ ligand (BPTC⁻⁴, biphenyl-3,3',5,5-tetracarboxylate) and two from two different μ-OH groups, leading to a 3D framework with a channel of about 8.1 Å (Figure S1) (Ibarra et al., 2011). To evaluate the capacity of MFM-300(Sc) as drug delivery carrier, ferulic acid was initially loaded as ferulate species (FER⁻) (*vide infra*) within the MOF by a simple impregnation process, i.e., aqueous solution of ferulic acid (FA) at pH = 9 (Supplemental Information). Since the pore opening of MFM-300(Sc) exceeds the dimension of the drug (10.0 × 7.1 × 1.8 Å³), FER⁻ is expected to be confined in its channels. UV-vis absorption spectroscopy was employed to monitor the concentration of FER⁻ during the impregnation process (Figure S2). The maximum FER⁻ payload (16.1 wt%) was achieved after 5 days of incubation; we determined this percentage by quantifying free FER⁻ in the supernatants when the MOF dispersion was centrifuged (Supplemental Information). The drug content was further corroborated by TGA analysis (Figure S5). Powder X-ray

Building, University Avenue,
Glasgow G12 8QQ, UK

¹¹These authors contributed
equally

¹²Lead Contact

*Correspondence:
guillaume.maurin1@
umontpellier.fr (G.M.),
lima@iim.unam.mx (E.L.),
argel@unam.mx (I.A.I.)

<https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101156>

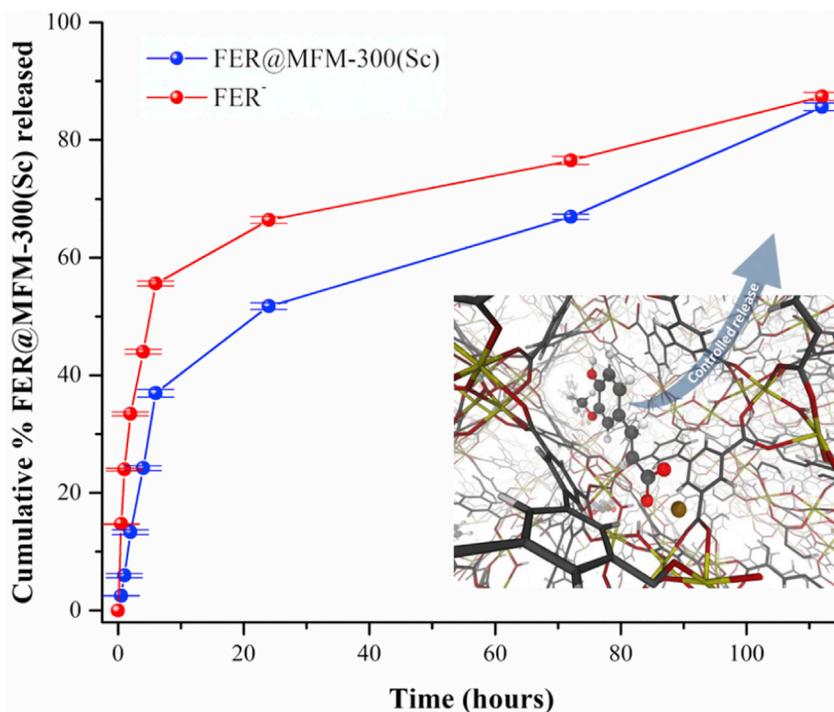


Figure 1. Controlled Release of FER in FER@MFM-300(Sc)

Comparison between the *in vitro* release profile of free FER⁻ (red circles) and the FER⁻ delivered from the MFM-300(Sc) through the dialysis bag technique (blue circles). Five independent *in vitro* experiments were performed to generate the error bars (statistics). Lines are shown to guide the eyes. A schematic representation of the release of FER⁻ from a FER@MFM-300(Sc) composite is shown as inset. See also [Figures S1](#), [S3](#), and [S6](#).

diffraction analysis of the drug-loaded matrix FER@MFM-300(Sc) (ferulate is adsorbed as FER⁻ and Na⁺) shows that the impregnation process does not modify the crystalline structure of MFM-300(Sc) ([Figure S3](#)), whereas N₂ adsorption measurements revealed a decrease of the Brunauer, Emmett and Teller (BET) area and pore volume with respect to the pristine solid (915 m² g⁻¹ and 0.39 cm³ g⁻¹ versus 1,300 m² g⁻¹ and 0.56 cm³ g⁻¹, respectively) ([Figure S4](#)). Grand Canonical Monte Carlo (GCMC) simulations (see [Supplemental Information](#) for details) further predicted a lower uptake of FER⁻ confined in the pores (10.7 wt%) associated with a decrease of the theoretical N₂-accessible surface area from the empty to the FER@MFM-300(Sc) materials (1,480 m² g⁻¹ versus 1,290 m² g⁻¹). This strongly suggests that part of the experimental payload is not associated with a confinement of FER⁻ in the pores of the MOF.

The drug-release kinetics of FER@MFM-300(Sc) was further assessed by *in vitro* studies using a dialysis bag diffusion technique ([Supplemental Information](#)). Two distinct regimes can be distinguished in the drug-release profile ([Figure 1](#)). Initially, ca. 37.0% of FER⁻ is released within the first 6 h; this fast initial release is associated with the well-known burst effect ([Bellido et al., 2014](#); [Li et al., 2017](#); [Ruyra et al., 2015](#); [Velázquez-Hernández et al., 2019](#)), and we can exclude that it is related to the degradation of MFM-300(Sc), since we have evidenced that the structure maintains its integrity after the drug release experiments and under the simulated physiological conditions used for the cytotoxicity assays ([Supplemental Information, Figure S3](#)). Interestingly, this payload (6.4 wt%) corresponds roughly to the deviation between the total experimental uptake and the predicted value for FER⁻ confined in the pores (5.4 wt%). This first regime is thus most probably assigned to the release of FER⁻ initially adsorbed at the external surface of the MOF. In other words, this first FER⁻ release does not come from the micropores of MFM-300(Sc). This most likely comes from the external surface of the MOF crystals. Conversely, in the second regime the release process is considerably slower, releasing ca. 53% of the loaded drug during further ca. 94 h, approximately 4 days. Release of 9.7 wt% (end of the experiment) is in good agreement with the 10.7 wt% predicted by our calculations, supporting that this corresponds to the delivery of FER⁻ initially confined in the pores of the MOF material.

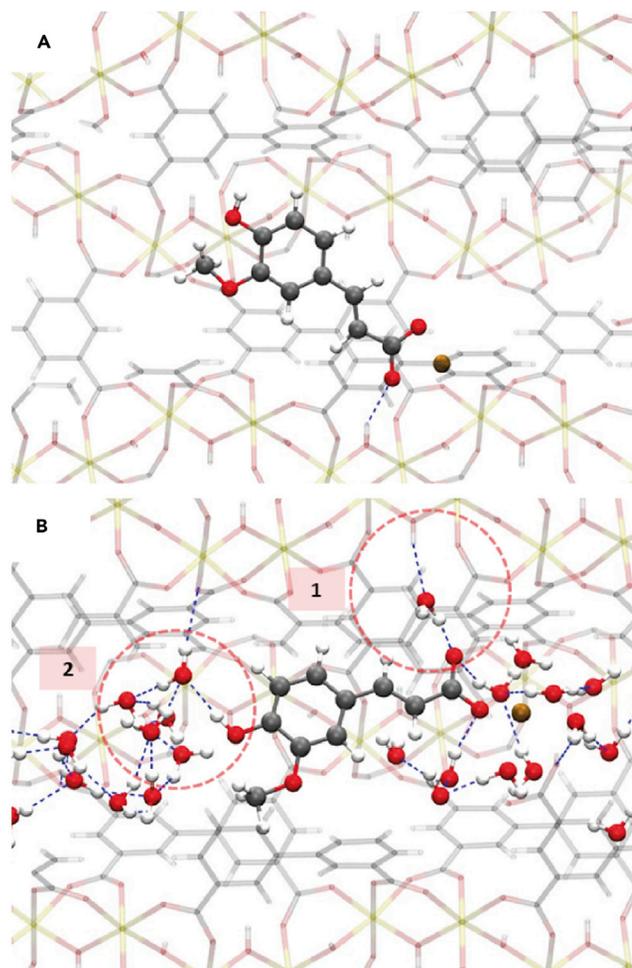


Figure 2. Microscopic Illustration of FER⁻ Adsorption in the MFM-300(Sc) Porosity

Representative MC snapshots of the FER⁻ adsorption in MFM-300(Sc) (A) at the dry state, displaying the single-adduct between the FER⁻ carboxylic groups and the μ-OH groups of the pore wall and (B) in solution, showing the FER⁻ interactions with H₂O molecules forming either (1) a single adduct with the μ-OH groups of the pore wall or (2) clusters at the center of the pore. Sc, O, C, and H are, respectively, represented in yellow, red, gray, and white. MFM-300(Sc) atoms are shown translucent for clarity. H-bonds are shown in dashed blue lines. Captions associated to the RDFs are described in the text.

See also [Figures S2, S7, S13, S14, and S15](#).

Microscopic Understanding of the FER@MFM-300(Sc) Interactions

Monte Carlo (MC) and Density Functional Theory (DFT) calculations were further combined to understand the microscopic origin of this slow release. Analysis of the MC configurations for the adsorption of FER⁻ in the dry state revealed that the drug molecule establishes relatively strong hydrogen bonds with the μ-OH functional groups of MFM-300(Sc) via their carboxylic groups with characteristic O_{COO⁻} - O_{μ-OH} distance of ca. 3.0 Å as seen by the corresponding radial distribution functions (RDFs) plotted in [Figure S15A](#). Such an arrangement illustrated in [Figure 2A](#) leads to a high DFT-calculated binding energy (−43.5 kcal·mol⁻¹) that needs to be overcome in order for the molecules to be expelled from the MOF framework. Our MC simulations performed in solution further evidenced that FER⁻ species interact strongly with water via their carboxylic groups with characteristic short O_{COO⁻} - O_w distance of 2.5 Å as seen by the corresponding RDF plotted in [Figure S15B](#). A fraction of these water molecules equally establishes strong hydrogen bonds with the μ-OH groups of the MOF pore wall with characteristic O_w - O_{μ-OH} distance of 2.7 Å ([Figure S15B](#)). This concerted FER⁻ water and water-MOF interaction scenario offers an optimal scenario to stabilize FER⁻ species in the confined environment, water playing a pivotal role by acting as a bridge between the MOF pore-wall and FER⁻ to retain strongly the drug as can be seen in [Figure 2B](#). One can also notice that besides

forming a strong hydrogen bond network, as seen by the high intensity of the peak at 2.8 Å in the RDF corresponding to the $O_w - O_w$ pairs (Figure S15B), the water molecules form side interactions with the other functional groups of FER^- (Figures 2B and S15B). DFT simulations further confirmed that such an arrangement of FER^- is highly stabilized with a corresponding binding energy of $-120 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, consistent with a slow release observed experimentally. In line with these computational simulations, the experimental ^{13}C CP MAS spectra (Figure S7) confirm the interaction of FER^- within the MOF material. In the spectrum of $FER@MFM-300(\text{Sc})$, the NMR signals originating from FER^- are considerably lower in comparison with those for $MFM-300(\text{Sc})$. Two signals are observed in the carboxylate region; the first one at 174.9 ppm is the most intense and is attributable to COO^- bonded to Sc^{+3} in $MFM-300(\text{Sc})$. The second one appears at 170.7 ppm and is attributable to COO^- coming from the FER^- species. The signal of $\text{COO}^- \cdots \text{FER}^- \cdots \text{Na}^+$ appears at 173.1 ppm, i.e., that COO^- shifted 2.4 ppm to stronger fields when adsorbed in $MFM-300(\text{Sc})$ (Figure S7).

Indeed, the drug adsorption profile accomplishes the desired drug-delivery kinetic for transdermal drug administration applications, where the drug carrier systems are designed normally to release the cargo within 1–7 days.

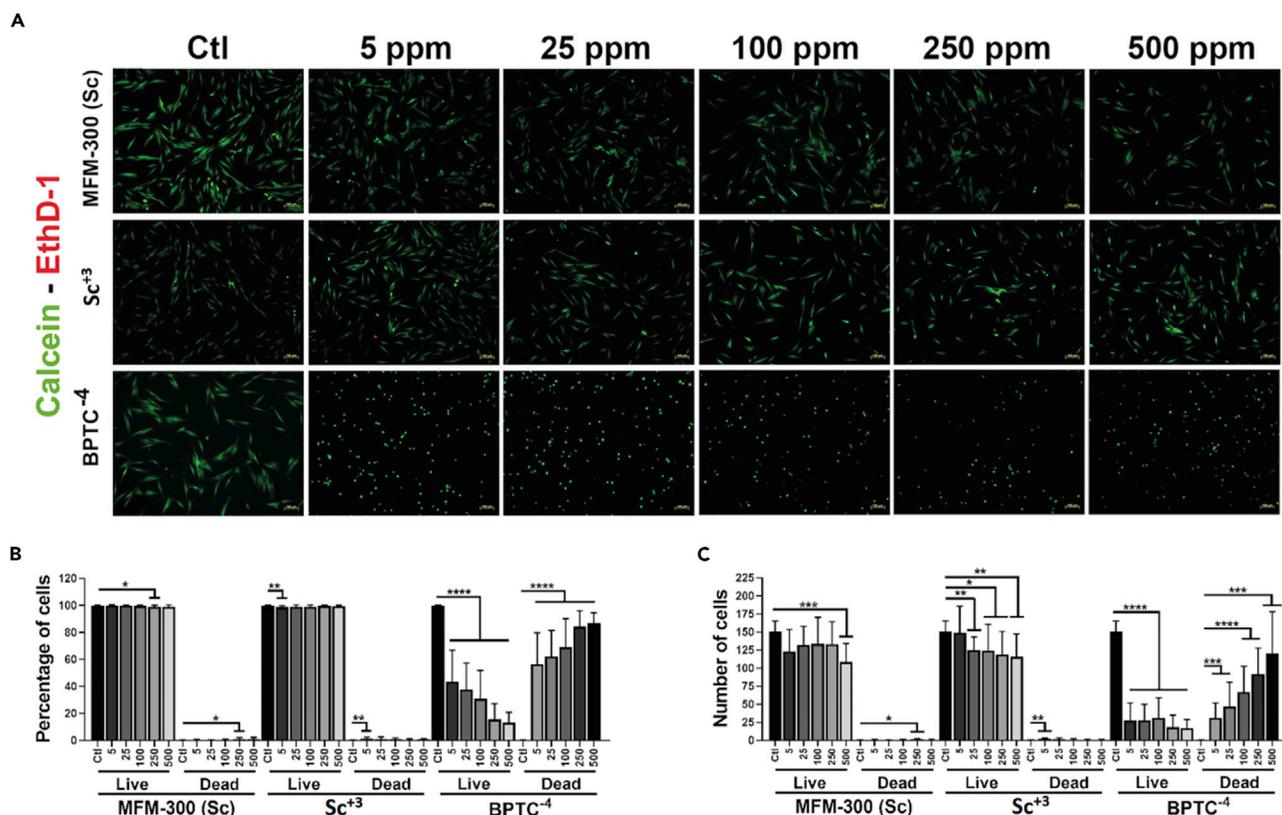
Cytotoxicity Experiments

Accordingly, the cytotoxicity of $MFM-300(\text{Sc})$ and its components (BPTC^{-4} , Sc^{+3}) were investigated separately, monitoring their impact in the cell viability and proliferation of human dermal fibroblasts (Supplemental Information) (Kalpana et al., 2010). Five different concentration solutions (5, 25, 100, 250, and 500 ppm) of BPTC^{-4} , Sc^{+3} , and $MFM-300(\text{Sc})$ were tested (Supplemental Information). The collected data revealed that both $MFM-300(\text{Sc})$ and Sc^{+3} did not considerably affect the cell viability, in comparison with positive controls. More than 98% of the cells remain viable after 24 h of incubation at any of the concentrations employed (Figures 3 and S9). This behavior remained almost constant even after 120 h. However, the culture well plates pre-treated with BPTC^{-4} presented a considerable reduction of cell viability in a dose-dependent way. Since some cells separate from the culture plate when they are not viable, the number of cells was also assessed. The cells treated with $MFM-300(\text{Sc})$ only showed an 80% reduction of the number of live cells at 500 ppm. Cells treated with Sc^{+3} showed a 120% reduction at 25–500 ppm. Treatments with BPTC^{-4} decrease considerably the number of cells from 5.5 times at 5 ppm to 8.8 times at 500 ppm. Moreover, the cell images collected on an epifluorescence microscope showed that, even when using only 5 ppm of BPTC^{-4} , in the incubation media, the cells adopt a rounded morphology. This last observation indicates that the fibroblast attachment was not appropriate on the culture wells pre-treated with BPTC^{-4} (Figures 3 and S9). These results not only demonstrate that Sc^{+3} and $MFM-300(\text{Sc})$ exhibit an acceptable biocompatibility for topical drug administration but also confirm that BPTC^{-4} shows a negative cytotoxic effect.

These findings encouraged us to investigate the transdermal permeability of FER^- upon the topical administration of this antioxidant using $FER@MFM-300(\text{Sc})$ as a drug carrier. An active ingredient will exert its effect on its therapeutic target by releasing it from its pharmaceutical form, and it will subsequently arrive at its site of action.

Evaluation of the Antioxidant Effect of FER^- Released from the $MFM-300(\text{Sc})$ Matrix

The *ex vivo* permeation assays were carried out on Franz diffusion cells using low back human tissue (Figures 4A and S10). This tissue was obtained from a female donor, who underwent aesthetic surgery, and it was employed with the prior consent of the donor (Supplemental Information, Figure S10). The Franz chambers consist of two compartments (donor and receptor) separated by the skin membrane (Figure 4A). The skin was placed in the donor compartment, where the *stratum corneum* (SC) was exposed to a suspension of $FER@MFM-300(\text{Sc})$ (41.4 mg mL^{-1}) (Figures 4B and S10). The receptor compartment was filled with PBS (phosphate-buffered saline) at 37°C and kept under stirring (500 rpm) for 87 h. Afterward, the receptor medium was sampled to determine the amount of antioxidant diffused across the skin barrier (referred as systemic diffusion). As a control test, this permeation experiment was also performed using an aqueous suspension of FA (6.68 mg mL^{-1}) (Figure 4C). Then, once completed the permeation assay, the skin samples were further analyzed to determine the bio-distribution of the antioxidant within the skin layers. The tape stripping technique was employed to remove the SC layer of each skin sample (Binder et al., 2019; Escobar-Chávez et al., 2008; Esposito et al., 2018; Limcharoen et al., 2019). Then, these tape stripping samples and the remaining part of each skin sample were analyzed to estimate the amount of the antioxidant retained in the SC and in the inner layers of the skin. The data collected show that, when using the $FER@MFM-300(\text{Sc})$ system, ca. 10.40% of the cargo permeates through the skin to the



systemic compartment, whereas in the system with an aqueous suspension of free FA only ca. 5.71% of the drug reaches the receptor compartment ([Figures 4B](#) and [4C](#)), presumably because of oxidation and poor solubility of free FA in the skin. Interestingly, the amount of the antioxidant retained in the SC when using the FER@MFM-300(Sc) formulation and free FA is comparable ca. 0.20% and almost negligible, respectively. The carrier (MFM-300(Sc)) was retained in the SC as demonstrated by the size of the crystals ([Figure S8](#)). In addition, the quantity of the drug retained in the dermal and epidermal layers is around 0.29% when using FER@MFM-300(Sc) and 0.39% in the case of free FA. The permeation fluxes determined for FER⁻ and FER@MFM-300(Sc) were 12.1×10^{-4} and 5.9×10^{-4} (nmol·cm⁻²·h⁻¹), respectively. These findings demonstrate that our carrier material (MFM-300(Sc)) improves the permeation of the drug through the human skin, in comparison with the free FA. Such differences might be attributed to the promotion in the absorption of FER⁻ inside FER@MFM-300(Sc) possibly by transcellular or paracellular routes. In addition, there is a higher availability of the drug when it is administrated as the ion FER⁻ species than when it is administrated directly as the protonated species (FA).

Thus, the poor solubility of FA in the aqueous suspension, as well as its propensity to oxidize, reduces the concentration of the available molecular species retarding the permeation through the skin layers. The therapeutic reach of the permeation of FER⁻ from FER@MFM-300(Sc) in the epidermis-dermis region, systemic, or deposition from the SC, also implies the subsequent prolonged release for up to 5 days of the cargo with the innocuous biodegradation of the carrier, a requirement of special interest for chronic clinical conditions.

Evidence of non-permeation of FER@MFM-300(Sc) was recorded by SEM studies before and after the tape stripping technique owing to the particle size of FER@MFM-300(Sc) ($5 \times 13 \mu\text{m}$), which corroborates the new system as only for modified release and not for permeation ([Figure S11](#)). It is worth to emphasize

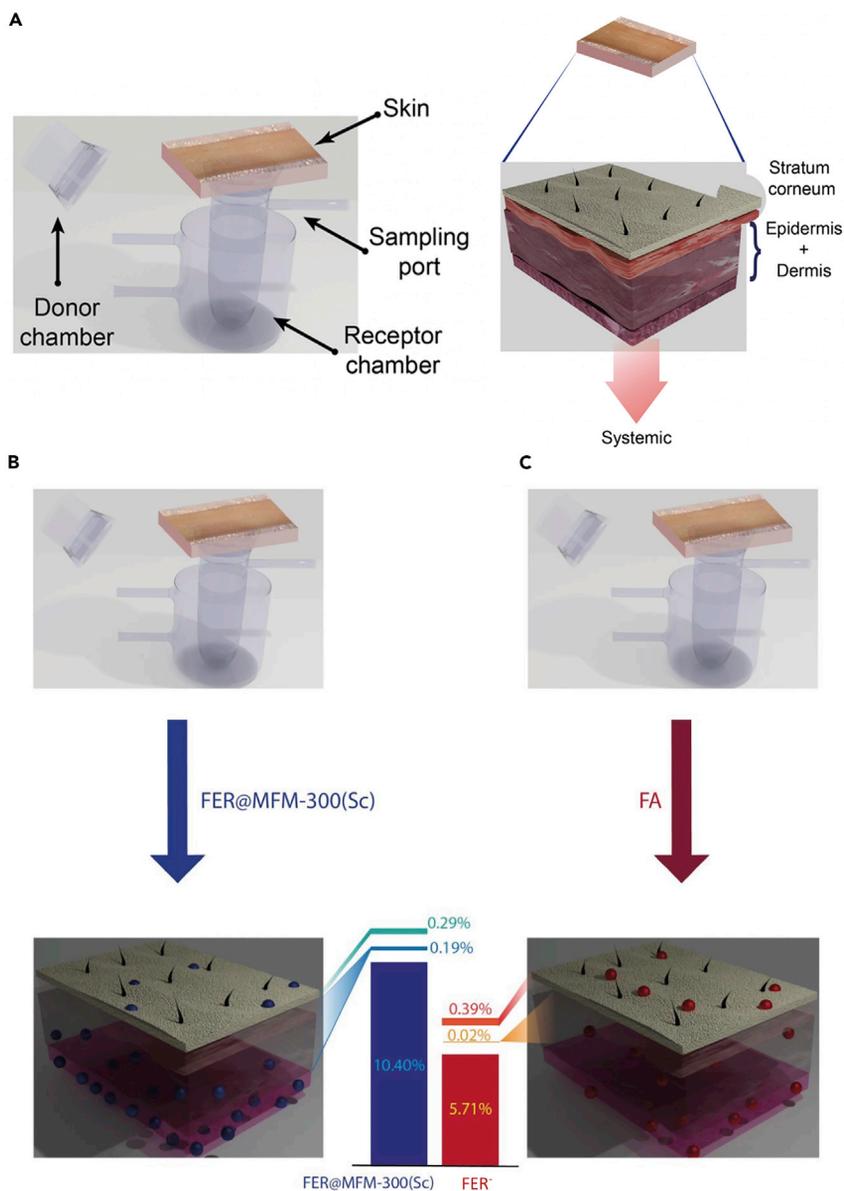


Figure 4. Ex Vivo Permeation Experiments of Free and Entrapped FER⁻

(A–C) (A) Structural design of a Franz diffusion cell and schematic representation of the skin layers; (B) ex vivo permeation experiments of FER⁻ using the FER@MFM-300(Sc) formulation, and amount of antioxidant (%) retained within the skin and released in the receptor chamber (systemic); and (C) ex vivo permeation experiments using an aqueous suspension of free FA and percentage of antioxidant retained within the skin and released in the receptor chamber (systemic). See also [Figures S8](#), [S10](#), and [S11](#).

that, for this model with real human skin, we did not perform more repetition experiments to achieve a certain level of statistics because of the limitations of achieving reproducible samples (same origin of the human skin: ideally same patient, same area of extraction, age of the donor, sex, ethnicity, etc.). More than focusing on the absolute permeation values of FER⁻, it is very significant the trends that we show.

Finally, to examine if the therapeutic drug preserved its antioxidant pharmacological effects after the long-term release process, the antioxidant efficacy, of FER⁻ released from the microporous carrier (MFM-300(Sc)), was tested by monitoring the reactive oxygen species (ROS) produced in dermal skin fibroblasts upon being treated with H₂O₂. First, the release of the antioxidant was performed by soaking the MOF

composite (FER@MFM-300(Sc)) in the cell culture media for 5 days. Then, the fibroblasts were pre-treated with this incubation media for 20 min. Subsequently, the cells were exposed to H₂O₂ for 20 min to induce the oxidative stress. The efficacy of the antioxidant in protecting skin fibroblasts from H₂O₂-induced ROS toxicity was determined using CellRox flow cytometry assay (see [Supplemental Information, Figure S9](#)). The results obtained demonstrated that the unstained condition marks 100% of cells without ROS expression (CellRox+), dead cells (7-AAD+), or doubly marked (CellRox/7-AAD+). In the basal state (without H₂O₂ treatment), only 0.2% of the cells remain unlabeled and 67.5% show ROS expression, whereas, as expected, the cells incubated with H₂O₂ present an increase in ROS production (88.7%), the unlabeled population decreases (0.6%), and the population with dead cells and ROS + showed 10.7%. However, when the cells were treated with FER@MFM-300(Sc) (100 ppm) the percentage of unstained cells (without ROS or dead cell staining) increase considerably (25.9%) in comparison with the values observed in the basal state (0.6%). This fact confirms that the FER⁻ released from FER@MFM-300(Sc) maintains its bio-functionality by scavenging ROS species. Another result shows that only the application of the MFM-300(Sc) to the cells increase the unlabeled cells from 0.6% to 1.3%, suggesting that the MFM-300(Sc) exhibits an unexpected antioxidant capacity. These findings suggest that FER@MFM-300(Sc) not only allows the long-term sustained release of FER⁻ but also enhances the bio-preservation of dermal skin fibroblasts during the delivery process.

In summary, this work demonstrates that MFM-300(Sc) is an efficient drug carrier by virtue of its excellent biocompatibility in human skin cells, remarkable stability under physiological conditions, and adequate controlled release for topical applications. The incorporation of FER⁻ into MFM-300(Sc), in comparison with other well-known or even commercial materials like hydrotalcites (Lima et al., 2013), provided a longer-term controlled release through human skin. MFM-300(Sc) also demonstrated a higher chemical stability in comparison with typical MOF DDSs like MIL-100 and MIL-101 (Horcajada et al., 2006; Li et al., 2017). This particular chemical stability for MFM-300(Sc) provides a benchmark material for future investigations in order to compare with other MOF carries, particularly those constructed with Sc(III) metal centers. In addition, our study reveals that this material improves the systemic delivery of ferulate leading to the controlled and sustained long-term delivery of the cargo, which avoids both the degradation of ferulate, and the continuous re-application of the drug during, relatively, a long time. These findings pave the way toward the extended use of Sc(III)-based MOFs as drug carriers.

Limitations of the Study

In this study, the topical drug bioavailability was assessed by *in vitro* experiments using a two-chamber Franz cell. The main disadvantage of this system is that it does not consider the *in vivo* skin processes and does not mimic accurately the living state of the skin. For instance, the skin normally functions under air from the environment. However, during the permeation studies, SC is typically exposed to wet conditions for prolonged periods. On the other hand, the current work was limited to the release of FER⁻. Future efforts should test other drugs in order to drive the extended use of Sc(III)-based MOFs as drug carriers.

Resource Availability

Lead Contact

Further information and requests for resources and reagents should be directed to and will be fulfilled by the Lead Contact, Ilich A. Ibarra (argel@unam.mx).

Materials Availability

This study did not generate new unique reagents.

Data and Code Availability

All the data needed to evaluate the conclusions of this work are detailed in the main text and/or the [Supplemental Information](#). Additional data related to this paper may be requested from Ilich A. Ibarra (argel@unam.mx).

METHODS

All methods can be found in the accompanying [Transparent Methods supplemental file](#).

SUPPLEMENTAL INFORMATION

Supplemental Information can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101156>.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Dr. A. Tejeda-Cruz (powder X-ray; IIM-UNAM) and PAPIIT UNAM (IN202820), Mexico for financial support. E.L. thanks PAPIIT UNAM (IN205320), Mexico for financial support. G.L.-G. thanks PAPIIT UNAM (TA200318) and CONACYT (CB-A1-S-15759), Mexico for financial support. R.S.-S. thanks CONACYT (B-S-40505), Mexico for financial support. M.J.V.-H. thanks CONACYT (419210), Mexico for the postdoctoral scholarship. Thanks to U. Winnberg (ITAM) for scientific discussions and G. Ibarra-Winnberg for conceptualizing the design of this contribution.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

G.O.-T and M.J.V.-H.: Synthesis and characterization of MFM-300(Sc), assistance of different experiments, data collecting, and integration of the full manuscript. P.G.M.M. and J.A.Z.: computational calculations. J.A.-R., G.L.-G., and J.J.M.: *ex vivo* experiments. R.S.-S. and M.A.P.-D.: *in vitro* experiments. I.A.L. and R.S.F.: reactive oxygen species (ROS) experiments. G.M., E.L., and I.A.I.: Principal leader investigators who conducted the entire project from the bio-compatible (E.L.), computational (G.M.) and material (I.A.I.) perspectives.

DECLARATION OF INTERESTS

The authors declare no competing interests.

Received: April 1, 2020

Revised: April 24, 2020

Accepted: May 6, 2020

Published: June 26, 2020

REFERENCES

- Antolovich, M., Bedgood, D.R., Bishop, A.G., Jardine, D., Prenzler, P.D., and Robards, K. (2004). LC-MS investigation of oxidation products of phenolic antioxidants. *J. Agric. Food Chem.* 52, 962–971.
- Bellido, E., Guillevic, M., Hidalgo, T., Santander-Ortega, M.J., Serre, C., and Horcajada, P. (2014). Understanding the colloidal stability of the mesoporous MIL-100(Fe) nanoparticles in physiological media. *Langmuir* 30, 5911–5920.
- Binder, L., Mazál, J., Petz, R., Klang, V., and Valenta, C. (2019). The role of viscosity on skin penetration from cellulose ether-based hydrogels. *Ski. Res. Technol.* 25, 725–734.
- Chen, W., and Wu, C. (2018). Synthesis, functionalization, and applications of metal-organic frameworks in biomedicine. *Dalton Trans.* 47, 2114–2133.
- Chen, B., Xiang, S., and Qian, G. (2010a). Metal-organic frameworks with functional pores for recognition of small molecules. *Acc. Chem. Res.* 43, 1115–1124.
- Chen, M., Liu, X., and Fahr, A. (2010b). Skin delivery of ferulic acid from different vesicular systems. *J. Biomed. Nanotechnol.* 6, 577–585.
- Chen, Y., Li, P., Modica, J.A., Drout, R.J., and Farha, O.K. (2018). Acid-resistant mesoporous metal-organic framework toward oral insulin delivery: protein encapsulation, protection, and release. *J. Am. Chem. Soc.* 140, 5678–5681.
- Cui, Y., Yue, Y., Qian, G., and Chen, B. (2012). Luminescent functional metal-organic frameworks. *Chem. Rev.* 112, 1126–1162.
- Doonan, C., Riccò, R., Liang, K., Bradshaw, D., and Falcaro, P. (2017). Metal-organic frameworks at the biointerface: synthetic strategies and applications. *Acc. Chem. Res.* 50, 1423–1432.
- Escobar-Chávez, J.J., Merino-Sanjuán, V., López-Cervantes, M., Urban-Morlan, Z., Piñón-Segundo, E., Quintanar-Guerrero, D., and Ganem-Quintanar, A. (2008). The tape-stripping technique as a method for drug quantification in skin. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 11, 104–130.
- Esposito, E., Carducci, F., Mariani, P., Huang, N., Simelière, F., Cortesi, R., Romeo, G., and Puglia, C. (2018). Monoolein liquid crystalline phases for topical delivery of crocetin. *Colloids Surf. B Biointerfaces* 171, 67–74.
- Ford-Hutchinson, A.W., and Perkins, D.J. (1971). The binding of scandium ions to transferrin *in vivo* and *in vitro*. *Eur. J. Biochem.* 21, 55–59.
- Furukawa, H., Cordova, K.E., O’Keeffe, M., and Yaghi, O.M. (2013). The chemistry and applications of metal-organic frameworks. *Am. Assoc. Adv. Sci.* 341, 974.
- Gillies, E.R., and Fréchet, J.M.J. (2005). Dendrimers and dendritic polymers in drug delivery. *Drug Discov. Today* 10, 35–43.
- Giménez-Marqués, M., Hidalgo, T., Serre, C., and Horcajada, P. (2016). Nanostructured metal-organic frameworks and their bio-related applications. *Coord. Chem. Rev.* 307, 342–360.
- Horcajada, P., Serre, C., Vallet-Regí, M., Sebba, M., Taulelle, F., and Férey, G. (2006). Metal-organic frameworks as efficient materials for drug delivery. *Angew. Chem. Int. Ed.* 45, 5974–5978.
- Horcajada, P., Chalati, T., Serre, C., Gillet, B., Sebrie, C., Baati, T., Eubank, J.F., Heurtaux, D., Clayette, P., Kreuz, C., et al. (2010). Porous metal-organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging. *Nat. Mater.* 9, 172–178.
- Horcajada, P., Gref, R., Baati, T., Allan, P.K., Maurin, G., Couvreur, P., Férey, G., Morris, R.E., and Serre, C. (2012). Metal-organic frameworks in biomedicine. *Chem. Rev.* 112, 1232–1268.
- Horowitz, C.T. (2012). Biochemistry of Scandium and Yttrium, Part 1: Physical and Chemical Fundamentals (Springer Science & Business Media).
- Ibarra, I.A., Yang, S., Lin, X., Blake, A.J., Rizkallah, P.J., Nowell, H., Allan, D.R., Champness, N.R., Hubberstey, P., and Schröder, M. (2011). Highly porous and robust scandium-based metal-organic frameworks for hydrogen storage. *Chem. Commun.* 47, 8304–8306.
- Jiang, J., Zhao, Y., and Yaghi, O.M. (2016). Covalent chemistry beyond molecules. *J. Am. Chem. Soc.* 138, 3255–3265.

- Jie, Y., and Ying-Wei, Y. (2020). Metal-organic frameworks for biomedical applications. *Small* 16, 1.
- Kalpana, S.P., Mikolaj, M., Courtney, L.S., Nicole, K.B., Priyanka, G., and Audra, L.S. (2010). Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery. *Ther. Deliv.* 11, 109–131.
- Kawai, K., Wang, G., Okamoto, S., and Ochi, K. (2007). The rare earth, scandium, causes antibiotic overproduction in *Streptomyces* spp. *FEMS Microbiol. Lett.* 274, 311–315.
- Kitagawa, S., Kitaura, R., and Noro, S.I. (2004). Functional porous coordination polymers. *Angew. Chem. Int. Ed.* 43, 2334–2375.
- Kreno, L.E., Leong, K., Farha, O.K., Allendorf, M., Van Duyn, R.P., and Hupp, J.T. (2012). Metal-organic framework materials as chemical sensors. *Chem. Rev.* 112, 1105–1125.
- Li, J.R., Sculley, J., and Zhou, H.C. (2012). Metal-organic frameworks for separations. *Chem. Rev.* 112, 869–932.
- Li, X., Lachmansi, L., Safi, S., Sene, S., Serre, C., Grenèche, J.M., Zhang, J., and Gref, R. (2017). New insights into the degradation mechanism of metal-organic frameworks drug carriers. *Sci. Rep.* 7, 1–11.
- Liang, K., Ricco, R., Doherty, C.M., Styles, M.J., Bell, S., Kirby, N., Mudie, S., Haylock, D., Hill, A.J., Doonan, C.J., et al. (2015). Biomimetic mineralization of metal-organic frameworks as protective coatings for biomacromolecules. *Nat. Commun.* 6, 4–11.
- Liang, W., Xu, H., Carraro, F., Maddigan, N.K., Li, Q., Bell, S.G., Huang, D.M., Tarzia, A., Solomon, M.B., Amenitsch, H., et al. (2019). Enhanced activity of enzymes encapsulated in hydrophilic metal-organic frameworks. *J. Am. Chem. Soc.* 141, 2348–2355.
- Lima, E., Flores, J., Cruz, A.S., Leyva-Gómez, G., and Kröttsch, E. (2013). Controlled release of ferulic acid from a hybrid hydrotalcite and its application as an antioxidant for human fibroblasts. *Microporous Mesoporous Mater.* 181, 1–7.
- Limcharoen, B., Toprangkobsin, P., Banlunara, W., Wanichwecharungruang, S., Richter, H., Lademann, J., and Pätzelt, A. (2019). Increasing the percutaneous absorption and follicular penetration of retinal by topical application of proretinal nanoparticles. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 139, 93–100.
- Liu, W., Pan, Y., Xiao, W., Xu, H., Liu, D., Ren, F., Peng, X., and Liu, J. (2019). Recent developments on zinc (ii) metal-organic framework nanocarriers for physiological pH-responsive drug delivery. *Medchemcomm* 10, 2038–2051.
- Luo, Z., Fan, S., Gu, C., Liu, W., Chen, J., Li, B., and Liu, J. (2019). Metal-organic framework (MOF)-based nanomaterials for biomedical applications. *Curr. Med. Chem.* 26, 3341–3369.
- Makal, T.A., Li, J.R., Lu, W., and Zhou, H.C. (2012). Methane storage in advanced porous materials. *Chem. Soc. Rev.* 41, 7761–7779.
- Murray, L.J., Dinc, M., and Long, J.R. (2009). Hydrogen storage in metal-organic frameworks. *Chem. Soc. Rev.* 38, 1294–1314.
- Pegoraro, C., MacNeil, S., and Battaglia, G. (2012). Transdermal drug delivery: from micro to nano. *Nanoscale* 4, 1881–1894.
- Porter, C.J.H., Trevaskis, N.L., and Charman, W.N. (2007). Lipids and lipid-based formulations: optimizing the oral delivery of lipophilic drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 6, 231–248.
- Ruyra, A., Yazdi, A., Espin, J., Carné-Sánchez, A., Roher, N., Lorenzo, J., Imaz, I., and Maspocho, D. (2015). Synthesis, culture medium stability, and in vitro and in vivo zebrafish embryo toxicity of metal-organic framework nanoparticles. *Chemistry* 21, 2508–2518.
- Sánchez-González, C., López-Chaves, C., Rivas-García, L., Galindo, P., Gómez-Aracena, J., Aranda, P., and Llopis, J. (2013). Accumulation of scandium in plasma in patients with chronic renal failure. *Sci. World J.* 2013, 782745.
- Senapati, S., Mahanta, A.K., Kumar, S., and Maiti, P. (2018). Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance. *Signal Transduct. Target. Ther.* 3, 1–19.
- Sheberla, D., Sun, L., Blood-Forsythe, M.A., Er, S., Wade, C.R., Brozek, C.K., Aspuru-Guzik, A., and Dincă, M. (2014). High electrical conductivity in Ni₃(2,3,6,7,10,11-hexaiminotriphenylene)₂, a semiconducting metal-organic graphene analogue. *J. Am. Chem. Soc.* 136, 8859–8862.
- Sheberla, D., Bachman, J.C., Elias, J.S., Sun, C.J., Shao-Horn, Y., and Dincă, M. (2017). Conductive MOF electrodes for stable supercapacitors with high areal capacitance. *Nat. Mater.* 16, 220–224.
- Simon-Yarza, T., Mielcarek, A., Couvreur, P., and Serre, C. (2018). Nanoparticles of metal-organic frameworks: on the road to in vivo efficacy in biomedicine. *Adv. Mater.* 30, 1.
- Suh, M.P., Park, H.J., Prasad, T.K., and Lim, D.W. (2012). Hydrogen storage in metal-organic frameworks. *Chem. Rev.* 112, 782–835.
- Sumida, K., Rogow, D.L., Mason, J.A., McDonald, T.M., Bloch, E.D., Herm, Z.R., Bae, T., and Long, R. (2012). *Chem. Rev.* 112, 724–781.
- Szkliniarz, K., Sitarz, M., Walczak, R., Jastrzębski, J., Bilewicz, A., Choński, J., Jakubowski, A., Majkowska, A., Stolarz, A., Trzcińska, A., et al. (2016). Production of medical Sc radioisotopes with an alpha particle beam. *Appl. Radiat. Isot.* 118, 182–189.
- Tchalala, M.R., Bhatt, P.M., Chappanda, K.N., Tavares, S.R., Adil, K., Belmabkhout, Y., Shkurenko, A., Cadiau, A., Heymans, N., De Weireld, G., et al. (2019). Fluorinated MOF platform for selective removal and sensing of SO₂ from flue gas and air. *Nat. Commun.* 10, 1–10.
- Teplensky, M.H., Fantham, M., Li, P., Wang, T.C., Mehta, J.P., Young, L.J., Moghadam, P.Z., Hupp, J.T., Farha, O.K., Kaminski, C.F., et al. (2017). Temperature treatment of highly porous zirconium-containing metal-organic frameworks extends drug delivery release. *J. Am. Chem. Soc.* 139, 7522–7532.
- Tibbetts, I., and Kostakis, G.E. (2020). Recent bio-advances in metal-organic frameworks. *Molecules* 25, 1291.
- Velásquez-Hernández, M.D.J., Ricco, R., Carraro, F., Limpoco, F.T., Linares-Moreau, M., Leitner, E., Wilsche, H., Rattenberger, J., Schröttner, H., Frühwirt, P., et al. (2019). Degradation of ZIF-8 in phosphate buffered saline media. *CrystEngComm* 21, 4538–4544.
- Wang, C., Sun, H., Luan, J., Jiang, Q., Tadepalli, S., Morrissey, J.J., Kharasch, E.D., and Singamaneni, S. (2018). Metal-organic framework encapsulation for biospecimen preservation. *Chem. Mater.* 30, 1291–1300.
- Wu, H., Gong, Q., Olson, D.H., and Li, J. (2012). Commensurate adsorption of hydrocarbons and alcohols in microporous metal organic frameworks. *Chem. Rev.* 112, 836–868.
- Xiao-Gang, Y., Xiao-Min, L., Zhi-Min, Z., Ying, Z., Xin-Yi, L., Lu-Fang, M., and Shuang-Quan, Z. (2019). Facile synthesis of a micro-scale MOF host-guest with long-lasting phosphorescence and enhanced optoelectronic performance. *Chem. Commun.* 55, 11099–11102.
- Ya-Pan, W., Jun-Wu, T., Shan, L., Bo, L., Jun, Z., Lu-Fang, M., Dong-Sheng, L., Ya-Qian, L., and Xianhui, B. (2019). Bi-Microporous metal-organic frameworks with cubane [M₄(OH)₄] (M=Ni, Co) clusters and pore-space partition for electrocatalytic methanol oxidation reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* 58, 12185–12189.
- Ying, Z., Yan-Jiang, W., Ning, W., Peng, Z., Hong-Ru, F., Min-Le, H., Lu-Fang, M., and Li-Ya, W. (2019). Tetraphenylethylene-decorated metal-organic frameworks as energy-transfer platform for the detection of nitro-antibiotics and white-light emission. *Inorg. Chem.* 58, 12700–12706.
- Zduńska, K., Dana, A., Kolodziejczak, A., and Rotsztein, H. (2018). Antioxidant properties of ferulic acid and its possible application. *Skin Pharmacol. Physiol.* 31, 332–336.
- Zhang, J., and Ma, P.X. (2013). Cyclodextrin-based supramolecular systems for drug delivery: recent progress and future perspective. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 65, 1215–1233.
- Zhang, Y., Wang, J., Bai, X., Jiang, T., Zhang, Q., and Wang, S. (2012). Mesoporous silica nanoparticles for increasing the oral bioavailability and permeation of poorly water soluble drugs. *Mol. Pharm.* 9, 505–513.
- Zih-yi, L., Chin-Hsiu, Y., Yu-Ting, L., Hsiang-Ling, S., Kai-Wen, K., Fu-Chen, L., Ciao-Ting, C., Yi-Tsen, L., Hsin-Fen, H., and Yung-Hsiang, L. (2019). The potential application of spring Sargassum glaucescens extracts in the moisture-retention of keratinocytes and dermal fibroblast regeneration after UVA-irradiation. *Cosmetics* 6, 17.