

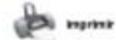


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO, División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

**SOLICITUD DE TÉRMINO
DE SERVICIO SOCIAL**

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
PRESENTE



Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

Datos del Alumno

Nombre : Tinoco Patricio Ma Izcahi	
Matrícula : 2162033009	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : Calle Bugambilias, Mz., 9, Lt. 28, Colonia Jardines de San Lorenzo Tezonco, Iztapalapa, C. P. 09940, Ciudad de México	
Teléfono : 5545062349	Celular : 5518108932
Correo Electrónico : tinocolzcahi@gmail.com	CURP : TIPI970424MMCNTZ06

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : Estudio Bibliográfico Sobre Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana de Antibióticos Libres y Alojados en un Acarreador tipo Bio-MOF							
Lugar donde se realizó el Servicio Social : Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada (N-106)							
Dependencia : Departamento de Sistemas Biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco							
Entidad Federativa : Distrito Federal							
Municipio : Coyoacán	Localidad : Villa Quietud						
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	30	10	2020		30	04	2021

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 1.- Educativo	Tipo: 2.- Interno
Orientación: 10.- Otros	

FIRMAS

Quirino Barreda Carlos Tomás, 8351

Asesor Interno
Nombre, firma y No. Económico

Águila Rosas Javier 43870

Asesor Externo
Nombre, firma y No. Económico

Tinoco Patricio Ma Izcahi

Alumno
Nombre, firma

Vo. Bo. de la Comisión
Nombre y firma de la persona que autoriza



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

LFMLC.18.2021

Julio 26, 2021

**ASUNTO: CONCLUSIÓN DE SERVICIO SOCIAL
ALUMNA: MA. IZCAHÍ TINOCO PATRICIO**

**DR. JUAN ESTEBAN BARRANCO FLORIDO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
P R E S E N T E**

Por medio de la presente me permito comunicar que la alumna de la licenciatura en Química Farmacéutica Biológica de esta institución, **MA. IZCAHÍ TINOCO PATRICIO**, matrícula 2162033009, **concluyó el proyecto de servicio social: ESTUDIO BIBLIOGRÁFICO SOBRE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE ANTIBIÓTICOS LIBRES Y AJOJADOS EN UN ACARREADOR TIPO BIO-MOF**, en el Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada (N-106), sito en la Unidad Interdisciplinaria de Docencia, Investigación y Servicios (UIDIS), del Departamento de Sistemas Biológicos de la Unidad Xochimilco de la UAM. Dicha actividad fue realizada bajo mi asesoría en el periodo comprendido del 30 de octubre de 2020 al 30 de abril de 2021, cubriendo un total de 480 horas.

Atentamente,

DR. CARLOS TOMÁS QUIRINO BARREDA
Responsable del Laboratorio

ccp. Mtra. Ma. Elena Contreras Garfias, Directora de la División de CBS, UAMX

Unidad Xochimilco

División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada

Unidad Interdisciplinaria de Docencia, Investigación y Servicio

Calzada del Hueso No. 1100, Col. Villa Quietud, Alcaldía de Coyoacán, Ciudad de México, CP 04960

Tel: 5483-7257; 5483-7000 Ext. 3712. E-mail: cquirino@correo.xoc.uam.mx

**ASUNTO: CONCLUSIÓN DE SERVICIO SOCIAL
ALUMNA: MA. IZCAHÍ TINOCO PATRICIO**

**DR. JUAN ESTEBAN BARRANCO FLORIDO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
PRESENTE**

Por medio de la presente me permito comunicar que la alumna de la licenciatura en Química Farmacéutica Biológica de esta institución, **MA. IZCAHÍ TINOCO PATRICIO**, matrícula 2162033009, **concluyó el proyecto de servicio social: ESTUDIO BIBLIOGRÁFICO SOBRE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE ANTIBIÓTICOS LIBRES Y ALOJADOS EN UN ACARREADOR TIPO Bio-MOF**, en el Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada (N-106), ubicado en la Unidad Interdisciplinaria de Docencia, Investigación y Servicios (UIDIS), del Departamento de Sistemas Biológicos de la Unidad Xochimilco de la UAM.

Dicha actividad fue realizada bajo mi asesoría en el periodo comprendido del 30 de octubre de 2020 al 30 de abril de 2021, cubriendo un total de 480 horas.

Atentamente,



DR. JAVIER AGUILA ROSAS

ASUNTO: CONCLUSIÓN DEL SERVICIO SOCIAL

Dr. JUAN ESTEBAN BARRANCO FLORIDO
JEFE DE DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS
PRESENTE

Por medio de la presente me dirijo a usted de la manera más atenta para comunicar que he concluido el proyecto de servicio social ESTUDIO BIBLIOGRÁFICO SOBRE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE ANTIBIÓTICOS LIBRES Y ALOJADOS EN UN ACARREADOR TIPO BIO-MOF, en el laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada (N-106), del departamento de Sistemas Biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Teniendo como Asesores al Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda y al Dr. Javier Águila Rosas. Dicha actividad fue realizada en el periodo comprendido del 30 de octubre de 2020 al 30 de abril de 2021, cubriendo un total de 480 horas.

ATENTAMENTE.



Tinoco Patricio Ma Izcahí
2162033009



Universidad Autónoma Metropolitana
Unidad Xochimilco

CBS
División de
Ciencias Biológicas
y de la Salud

**ESTUDIO BIBLIOGRÁFICO SOBRE PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD
ANTIMICROBIANA DE ANTIBIÓTICOS LIBRES Y ALOJADOS EN UN
ACARREADOR TIPO Bio-MOF**

Presenta:

Ma Izcahí Tinoco Patricio

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Asesores:

Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda

Vo. Bo. 

Dr. Javier Águila Rosas

Vo. Bo. 

Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada (N-106), Unidad de
Sistemas Biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco.

30 de octubre 2020-30 de abril 2021.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	3
II.	OBJETIVO	5
	Objetivo general.....	5
	Objetivos específicos	5
III.	METODOLOGÍA	6
IV.	RESULTADO Y META ALCANZADA.....	6
V.	CONCLUSIONES.....	7
VI.	PERSPECTIVAS	8
VII.	REFERENCIAS	9
VIII.	ANEXO 1 ARTÍCULO DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	11

I. INTRODUCCIÓN

Las bacterias resistentes son actualmente una amenaza para la salud pública mundial, debido al abuso de los antibióticos (Wyszogrodzka *et al.*, 2016). La mayoría de los antibióticos disponibles en la actualidad son moléculas de amplio espectro derivadas de agentes que se han utilizado durante más de 30 años, además de fallar debido a la resistencia, a menudo tienen efectos secundarios no deseados (Lepore *et al.*, 2019).

Actualmente se están realizando investigaciones para descubrir y desarrollar agentes antimicrobianos nuevos, más efectivos y que sean seguros, además que estos puedan superar los mecanismos de resistencia bacteriana (Mercer *et al.*, 2020).

Para combatir la resistencia microbiana ahora se han desarrollado una gran cantidad de materiales porosos cristalinos, llamados Redes Metal Orgánicas (MOF, por sus siglas en inglés), también conocidos como Polímeros de coordinación Porosa (PCP) (Yang *et al.*, 2017; Jiao *et al.*, 2019). Las MOF son elaboradas a partir de iones o clusters metálicos y ligandos orgánicos, los cuales forman estructuras altamente ordenadas, teniendo, además, una superficie incrementada y una alta porosidad, lo que les permite almacenar iones metálicos, antibióticos, gases, entre otros materiales (Wyszogrodzka *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2020; Bag *et al.*, 2021). Para la obtención de las MOF existen distintos métodos de elaboración, ya que de estos depende que se tenga una construcción bien definida para evitar la descomposición orgánica de los enlazadores, por lo tanto, la naturaleza de las MOF va a depender del tipo de fuente que se utilice para generar la energía, ya sea por

síntesis hidrotermal, solvotermal, asistida por microondas, sonoquímica, entre otras (Sharanyakanth y Mahendran, 2020; Bag *et al.*, 2021).

Las MOF se están utilizando en distintos campos de investigación, como en biomedicina, catálisis y liberación controlada de fármacos, pero principalmente se están haciendo investigaciones como antibacterianos, ya que actualmente se han desarrollado una gran cantidad de MOF que han mostrado tener actividad antimicrobiana, lo cual se atribuye al contenido y tipo de metal (Rasheed *et al.*, 2020). Además, las MOF también están siendo utilizadas para alojar agentes antibacterianos. En este trabajo de investigación se hace énfasis a la sulfadiazina como un agente bacteriostático (Águila-Rosas *et al.*, 2020), debido a que ya se tiene desarrollada toda la tecnología para la obtención y caracterización de esta molécula alojada en un sistema Bio-MOF, y a que actualmente es muy poco utilizada debido a la resistencia microbiana que se ha generado, aunque aún se han reportado cepas con susceptibilidad a sulfadiazina, como es el caso de la *E. coli* (Tailor y Patel *et al.*, 2017; Boughoualp *et al.*, 2018; Okdah *et al.*, 2018; Gündüz *et al.*, 2019), *S. aureus* (Tailor y Patel *et al.*, 2017; Boughoualp *et al.*, 2018; Gündüz *et al.*, 2019) y *Serratia marcescens* (Okdah *et al.*, 2018), entre otras, y que estas siguen teniendo importancia clínica en diferentes afecciones. Sin embargo, es importante hacer las pruebas de determinación de la susceptibilidad del agente antimicrobiano tanto libre como alojado en la MOF, siguiendo pautas estándares reconocidas como la de la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) y así determinar la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) a la que es susceptible el microorganismo.

Por lo anterior, y para ampliar la información existente, en este proyecto se realizó una investigación bibliográfica sobre las generalidades de las MOF, además de cómo se han desarrollado actualmente y cuales han mostrado tener actividad antimicrobiana contra bacterias Gram positivas y Gram negativas. También se realizó una búsqueda de información sobre la sulfadiazina y las cepas que han mostrado tener susceptibilidad, al igual que se investigó sobre las pruebas recomendadas para evaluar la susceptibilidad antimicrobiana.

II. OBJETIVOS

- **Objetivo general**

- Realizar una recopilación bibliográfica sobre la elaboración, caracterización y uso general de las Bio-MOF, así como sus aplicaciones como una forma de transporte de fármacos antimicrobianos.

- **Objetivos específicos**

- Obtener y analizar la información bibliográfica sobre la posible actividad antimicrobiana de las Bio-MOF constituidas con los iones metálicos con actividad bactericida.
- Investigar y analizar las pruebas para la evaluación de susceptibilidad y actividad de antibióticos libres como la sulfadiazina, así como alojados en nuevas tecnologías de acarreo en micro y nano estructuras como las Bio-MOF.

III. METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda de artículos científicos sobre las generalidades, características, métodos de obtención y aplicaciones de las MOF en las bases de datos de la Biblioteca de la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco (BiDi-UAMX) y bases de datos de acceso gratuito.

Con el mismo esquema de trabajo se revisaron publicaciones sobre las MOF que han sido desarrolladas para la aplicación biológica (Bio-MOF), específicamente que presenten actividad antimicrobiana.

Se buscaron y recopilaron artículos sobre las generalidades de la sulfadiazina, además de las cepas que han mostrado susceptibilidad. También se llevó a cabo la búsqueda de artículos sobre la evaluación de las pruebas de susceptibilidad y antibióticos libres.

Finalmente, con todo lo recopilado en cada aspecto, se elaboró un artículo de revisión mediante la información obtenida en las bases de datos.

IV. RESULTADO Y META ALCANZADA

En el anexo 1 de este informe final se presenta una revisión bibliográfica tipo artículo, en el cual se recopilaron las generalidades de las Bio-MOF, así como sus aplicaciones antimicrobianas cuando son constituidas con iones metálicos, los cuales están reportados que presentan actividad antimicrobiana.

Además, se incluyó en la investigación las generalidades de la sulfadiazina, así como las cepas que se reportan como susceptibles y algunas pruebas que se

recomiendan para su evaluación de la actividad antimicrobiana de los antibióticos libres y alojados en una Bio-MOF.

En total fueron analizados 95 artículos científicos de revistas arbitradas e indexadas, de los cuales 68 fueron incluidos en la revisión bibliográfica por su alto aporte científico hacia el tema principal.

V. CONCLUSIONES

La salud pública está pasando por un grave problema que es la resistencia microbiana. Esto va aumentando cada vez más por el abuso de los antibióticos, ya que actualmente existen más reportes de casos de resistencia microbiana a varios antibióticos, por lo tanto, crece la necesidad de desarrollar nuevas tecnologías para poder combatir la resistencia microbiana. Una de las principales ideas es alojar a los antibióticos en las Redes Metal Orgánicas, como es el caso de la sulfadiazina, un antibiótico de amplio espectro, sobre el que aún se han reportado algunas cepas susceptibles. Sin embargo, para proponer pruebas experimentales y llevar a cabo una investigación científica es necesario recopilar información tipo revisión bibliográfica para analizar todos los conocimientos ya reportados sobre el tema principal.

VI. PERSPECTIVAS

Una vez realizada la revisión bibliográfica, se tiene el conocimiento de los materiales, así como de las pruebas de susceptibilidad y de actividad antimicrobiana que se pueden realizar en este tipo de acarreadores, por lo que con esta información se podrá proponer la estrategia metodológica para evaluar la liberación, así como la actividad del antibiótico liberado de la MOF, para así ser propuesta la nueva Bio-MOF como alternativa en el control de la resistencia microbiana.

VII. REFERENCIAS

1. Águila-Rosas, J., Quirino-Barreda, T., Leyva-Gómez, G., González-Zamora, E., Ibarra, I. A., & Lima, E. (2020). Sulfadiazine hosted in MIL-53 (Al) as a biocide topical delivery system. *RSC Advances*, 10(43), 25645-25651.
2. Bag, P. P., Singh, G. P., Singha, S., & Roymahapatra, G. (2021). Synthesis of Metal-Organic Frameworks (MOFs) and Their Biological, Catalytic and Energetic Applications: A Mini Review. *Eng. Sci*, 13, 1-10.
3. Boughoual, A., Cherchali, F. Z., Messai, A., Attik, N., Decoret, D., Hologne, M., ... & Luneau, D. (2018). New model of metallic antibiotic: Synthesis, structure and biological activity of a zinc (II) mononuclear complex carrying two enrofloxacin and sulfadiazine antibiotics. *New Journal of Chemistry*, 42(18), 15346-15352.
4. Chen, L., Zhang, X., Cheng, X., Xie, Z., Kuang, Q., & Zheng, L. (2020). The function of metal-organic frameworks in the application of MOF-based composites. *Nanoscale Advances*, 2(7), 2628-2647.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. (2017). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. *CLSI supplement M100*.
6. Gündüz, M. G., Tahir, M. N., Armaković, S., Koçak, C. Ö., & Armaković, S. J. (2019). Design, synthesis and computational analysis of novel acridine-(sulfadiazine/sulfathiazole) hybrids as antibacterial agents. *Journal of Molecular Structure*, 1186, 39-49.
7. Jiao, L., Seow, J. Y. R., Skinner, W. S., Wang, Z. U., & Jiang, H. L. (2019). Metal-organic frameworks: Structures and functional applications. *Materials Today*, 27, 43-68
8. Lepore, C., Silver, L., Theuretzbacher, U., Thomas, J., Visi, D. (2019). Theuretzbacher small-molecule antibiotics pipeline: 2014-2018. *Nat. Rev. Drug Discov.* 18:739.
9. Mercer, D. K., Torres, M. D., Duay, S. S., Lovie, E., Simpson, L., von Köckritz-Blickwede, M., ... & Angeles-Boza, A. M. (2020). Antimicrobial susceptibility testing of antimicrobial peptides to better predict efficacy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 326.
10. Okdah, L., Le Page, S., Olaitan, A. O., Dubourg, G., Hadjadj, L., & Rolain, J. M. (2018). New therapy from old drugs: synergistic bactericidal activity of sulfadiazine with colistin against colistin-resistant bacteria, including plasmid-mediated colistin-resistant mcr-1 isolates. *International journal of antimicrobial agents*, 51(5), 775-783.
11. Sharanyakanth, P. S., & Mahendran, R. (2020). Synthesis of metal-organic frameworks (MOFs) and its application in food packaging: A critical review. *Trends in Food Science & Technology*.

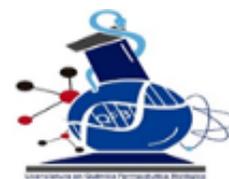
12. Tailor, S. M., & Patel, U. H. (2017). Nickel (II) complex of 4-amino-N-(2-pyrimidinyl) benzenesulfonamide: Synthesis, spectroscopic characterization, antimicrobial activity, crystal structure, and Hirshfeld surface analysis. *Inorganic and Nano-Metal Chemistry*, 47(2), 234-243.
13. Rasheed, T., Rizwan, K., Bilal, M., & Iqbal, H. (2020). Metal-organic framework-based engineered materials—fundamentals and applications. *Molecules*, 25(7), 1598.
14. Wyszogrodzka, G., Marszałek, B., Gil, B., & Dorożyński, P. (2016). Metal-organic frameworks: mechanisms of antibacterial action and potential applications. *Drug Discovery Today*, 21(6), 1009-1018.
15. Yang, Q., Xu, Q., & Jiang, H. L. (2017). Metal–organic frameworks meet metal nanoparticles: synergistic effect for enhanced catalysis. *Chemical society reviews*, 46(15), 4774-4808.

VIII. ANEXO 1.

Revisión bibliográfica:



Acarreadores tipo Bio-MOF con actividad antimicrobiana. Una alternativa en la estrategia a la resistencia antimicrobiana.



Tinoco Patricio Ma. Izcahí¹, Águila Rosas Javier¹, Quirino Barreda Carlos Tomás¹

¹Laboratorio de Farmacia Molecular y Liberación Controlada. División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Departamento de Sistemas Biológicos. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Calzada del Hueso 1100, Col. Villa Quietud, CP 04960, CDMX, México.

Palabras Clave
MOF,
Susceptibilidad,
Resistencia
microbiana,
Antibióticos,
Sulfadiazina,
CMI.

Resumen:

Las redes metal-orgánicas, también denominadas polímeros de coordinación porosa (MOF o PCP, por sus siglas en inglés), son materiales porosos cristalinos que representan una tecnología innovadora y prometedora para diversas áreas de aplicación. En los Bio-MOF los ligandos orgánicos se unen a iones o clústeres metálicos biocompatibles o que actúan como cofactores de procesos bioquímicos, o también pueden ser bacteriostáticos. Su interés en medicina se debe principalmente al tamaño y gran volumen de los poros disponibles para alojar y transportar diferentes moléculas, entre ellas, antimicrobianos como la sulfadiazina, bacteriostático de amplio espectro al que cepas bacterianas como *E. coli*, *S. aureus* y *S. marcescens*, entre otras, aún muestran susceptibilidad. Por lo anterior, el objetivo de este trabajo de revisión bibliográfica fue analizar los estudios publicados sobre desarrollo de Bio-MOF como antimicrobianos, comparando sus resultados de susceptibilidad y concentración mínima inhibitoria ante distintas cepas microbianas, con los de antibióticos libres o en distintas formas de dosificación.

1. Introducción

La salud pública en México y en el mundo enfrenta una crisis global debido a la resistencia a los antimicrobianos; habiéndose incrementado gradualmente en los últimos años. Este fenómeno se ha acelerado de manera alarmante principalmente por el abuso y mal uso de los antimicrobianos, antifúngicos, antiparasitarios y

antivirales, pero esta resistencia se ha visto reflejada principalmente en los antibióticos (Wyszogrodzka *et al.*, 2016). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la actualidad los antibióticos son la tercera clase de medicamentos más vendidos a nivel mundial, ya que estos son usados de forma inadecuada por la población (Vega, 2018).

La resistencia microbiana es un problema de hace años, ya que se observó por primera vez en 1940 por la bacteria *Escherichia coli* a la bencilpenicilina (Bax, 1998) y en ese mismo año se encontraron microorganismos resistentes a sulfamidas, las cuales fueron los primeros antimicrobianos de origen sintético.

De acuerdo con la OMS, si no se toman acciones en los países, para el año 2050 las muertes relacionadas con la resistencia antimicrobiana podrían superar las defunciones por cáncer, por lo que es conveniente hacer conciencia en el abuso de antibióticos (Vega, 2018).

Para combatir la resistencia microbiana de algunas cepas que desarrollan procesos infecciosos en piel, se ha propuesto el uso de antibióticos tópicos en una forma diferente de dosificación, por lo que han desarrollado para ello redes organometálicas conocidas como Bio-MOF (Metal-Organic Frameworks) biocompatibles; ya que éstas han demostrado ser un tipo de material útil no sólo en campos como el de la catálisis, sino también y más recientemente, en el control de la absorción y la liberación de fármacos (Aguado *et al.*, 2014; Lu *et al.*, 2014; Wyszogrodzka *et al.*, 2016; Zhou *et al.*, 2018). El que las Bio-MOF sean candidatos prometedores para aplicaciones farmacéuticas y biomédicas se debe a sus características de porosidad y cristalinidad (Chiericatti *et al.*, 2012; Aguado *et al.*, 2014; Tamames-Tabar *et al.*, 2014). Sin embargo, su aplicación para la liberación de antibióticos se ha reportado sólo para bacterias constituyentes de bio-películas y no contra cepas patógenas que afectan a la población en general.

En las estructuras de las Bio-MOF se han alojado diversos fármacos, uno de ellos, es un fármaco bacteriostático como lo es la sulfadiazina (Águila-Rosas *et al.*, 2020), la cual se ha reportado que muestra susceptibilidad contra algunas cepas bacterianas como *E. coli*, *Klebsiella sp*, *Estafilococos aureus* y *Estafilococos epidermidis* (Krátky *et al.*, 2017; Okdah *et al.*, 2018; Bouzid *et al.*, 2018; Ejelonu *et al.*, 2018; Brown *et al.*, 2019; Moyano *et al.*, 2020), es por eso que en este proyecto se realizó una revisión bibliográfica sobre las pruebas de susceptibilidad más empleadas para la evaluación de la actividad antimicrobiana y sus modificaciones que se deben realizar al evaluar nuevas tecnologías de micro y nanoestructuras como son las Bio-MOF constituidos por iones metálicos con propiedades bactericidas y propuestos como un acarreador de antibióticos alojados en sus poros.

2. ¿Qué es un acarreador?

El término acarreador de fármacos se utilizó por primera vez, para definir un sistema que tiene la capacidad de incorporar una cantidad precisa de moléculas para mejorar su selectividad, una biodisponibilidad y eficiencia (Trucillo, 2021).

La principal ventaja del uso de acarreadores de fármacos es su capacidad para proteger los fármacos durante el tiempo total de administración, encerrándolos en barreras protectoras externas de diferente tipo y naturaleza; así, reduciendo las pérdidas de sustancias activas, mantiene el nivel del fármaco en el cuerpo dentro de la ventana terapéutica y limitando los efectos secundarios en los pacientes al disminuir la dosis (Bayoumi *et al.*, 2020; Trucillo, 2021).

Los sistemas de acarreo de fármacos se diseñan generalmente a niveles nanométricos y micrómetros, con la finalidad de cambiar diferentes propiedades, como la especificidad del sitio, la longevidad o la sensibilidad de estímulos externos (Trucillo, 2021).

2.1. Tipos de acarreadores

Micro acarreadores

Los micro acarreadores son micropartículas de 100 a 300 micrones de diámetro que pueden ser cargadas con otras sustancias, como células, citosinas o fármacos (Liao *et al.*, 2021; Chen *et al.*, 2020). Estos pueden ser hechos de polímeros naturales o sintéticos (Chen *et al.*, 2020).

Nano acarreadores

Los nano acarreadores son nanopartículas coloidales utilizadas para el transporte de un agente terapéutico o cualquier otra sustancia a un sitio objetivo. Su tamaño se encuentra entre 1 y 100 nanómetros de diámetro. Estos nano acarreadores proporcionan una buena biocompatibilidad, ya que son inactivos y se consideran un medio seguro (Ud Din *et al.*, 2017; Patra *et al.*, 2018).

Los nano acarreadores con una alta relación superficie/volumen forman principalmente tres tipos: nano acarreadores orgánicos, inorgánicos y los híbridos (Chamundeewari *et al.*, 2019).

3. Polímeros de Coordinación Porosa (PCP)

El término polímero de coordinación apareció en 1960, pero se han logrado avances notables en este campo a partir de 1995, cuando Yaghi y sus colegas acuñaron el término de Redes Metal-Orgánicas (Metal-Organic Frameworks: MOF) (Pettinari *et al.*, 2017), también conocidas como Polímeros de Coordinación Porosa (PCP) (Jiao *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2017).

Las MOF son materiales cristalinos porosos que poseen estructuras altamente ordenadas (Wyszogrodzka *et al.*, 2016), están formados por autoensamblaje de iones metálicos o clústeres centrales con ligandos orgánicos bidentados o multidentados, a través, de enlaces de coordinación (Wyszogrodzka *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2020). Por ser contruidos con grupos de metales conectados por ligandos orgánicos, las MOF se clasifican como constituyentes híbridos inorgánicos-orgánicos porosos (Bag *et al.*, 2021).

Las diversas estructuras cristalinas de las MOF proporcionan la base para sus múltiples funciones. Las MOF se construyen uniendo metales o grupos de metales (clúster) (también llamados unidades de construcción secundaria: SBU) con enlazadores orgánicos (figura 1) que son en su mayoría ligandos que contienen ácido carboxílico o nitrógeno (Jiao *et al.*, 2019).

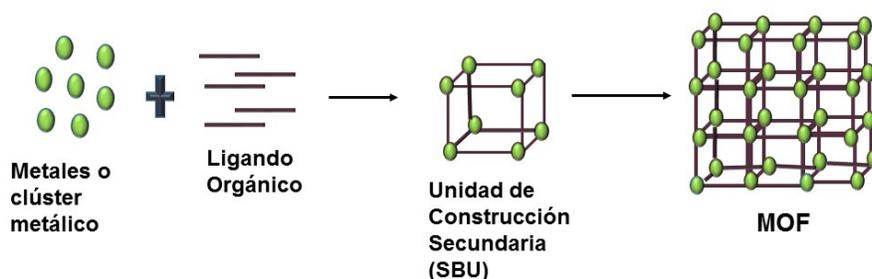


Figura 1. Esquema de la preparación de las MOF (Modificado de: Sharanyakanth y Mahendran, 2020).

Los enlazadores orgánicos suelen ser ligandos di, tri o tetradentados, las SBU son responsables de la topología final de las MOF. El ajuste de la geometría, la longitud, la relación y el grupo funcional de los enlazadores orgánicos ajustará en consecuencia al tamaño y la forma de los poros (Cheng *et al.*, 2015).

Las MOF se han investigado extensamente desde su descubrimiento a principios de la década de 1990 debido a su porosidad altamente ordenada, una gran área superficial interna y estructuras ajustables (Chen *et al.*, 2020).

A diferencia de otros materiales porosos, las superficies internas de las MOF se pueden ajustar, lo que permite que las propiedades como la hidrofílicidad y la acidez se modifiquen según se desee (Tibbetts y Kostakis, 2020). Las principales características estructurales de las MOF están directamente relacionadas con sus propiedades y aplicaciones, como son la alta porosidad, la gran superficie específica (varios miles de $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$) y la alta estabilidad térmica ($250\text{-}500^\circ\text{C}$) debido a la presencia de enlaces fuertes (C-C, C-H C-O, M-O) (Raptopoulou, 2021). Pero una de sus mayores características es su ultra alta porosidad (hasta un 90% de volumen libre) (Tibbetts y Kostakis, 2020).

El desarrollo de las MOF depende de sus modificaciones de síntesis y post-síntesis, se clasifican como MOF de 1ª generación (MOF normales), 2ª generación (MOF funcionales) y 3ª generación (MOF inteligentes) (Rasheed et al., 2020). Las MOF de 1ª generación, la estructura sufre un colapso irreversible una vez que se eliminan las moléculas huésped, debido a la fuerte interacción electrostática entre el anfitrión y el huésped. Las MOF de 2ª generación tienen estructuras estables y rígidas caracterizadas por una porosidad permanente que permanecen incluso después de que se eliminan las moléculas huésped. Las de 3ª generación poseen marcos flexibles y dinámicos que pueden cambiar sus canales o poros de manera reversible en respuesta a un estímulo externo (radiación, luz, presión, etc.) (Pettinari et al., 2017). Las MOF también se pueden clasificar en dos categorías de acuerdo con el tamaño del poro, son microporosos si sus poros son menores de 2 nm o mesoporosos si están entre 2 – 50 nm (Bosch et al., 2015).

Las propiedades tanto de los iones metálicos como de los ligandos determinan las características físicas, estructurales y morfológicas de las MOF (porosidad, tamaño de poro y superficie del poro). Así como las características químicas de las estructuras, estas pueden controlarse mediante el sistema disolvente, el pH, relación metal-ligando y la temperatura (Samanidou y Deliyanni, 2020).

Hasta ahora, las MOF se fabrican adaptando ligandos orgánicos lineales y ramificados para ajustar el área de la superficie y controlar el tamaño de los poros. Los materiales orgánicos típicos son grupos carboxilato, fosfonato o sulfonato que se han considerado como los tres ligandos coordinadores representativos (Liu et al., 2016).

4. Métodos de obtención de las MOF

El objetivo principal de la síntesis de las MOF es crear bloques de construcción inorgánica definidos sin descomposición orgánica de los enlazadores. Cualquier forma de aparato que pueda generar una cantidad controlable de calor será adecuada para la síntesis de las MOF (un horno, microondas, ultrasonido mecánico, radiación de ondas electromagnéticas). La naturaleza de las MOF formadas depende del tipo de fuente o tipo de energía generada, y las propiedades de las MOF del método de síntesis (Sharanyakanth y Mahendran, 2020).

En la síntesis de las MOF, los ligandos orgánicos (ácido fumárico, ácido propanodioico, ácido etanodioico y ácido benceno-1,3-tricarboxílico) conectan los componentes básicos del metal a través de enlaces de coordinación (Rasheed et al., 2020).

Las estructuras y características resultantes de las MOF dependen del método de síntesis y de los parámetros involucrados tal como la temperatura, tiempo de reacción, presión, pH, solvente, sustituyente del enlazador y la concentración de

iones metálicos (Sharanyakanth y Mahendran, 2020; Bag *et al.*, 2021). Se pueden modificar varias condiciones de reacción para mejorar la cristalinidad, incluida la disminución de la temperatura de reacción o la adición de ácido, como ácido hidrofúorobórico (HBF₄), para ralentizar la velocidad de desprotonación del ligando (Bosch *et al.*, 2015). Considerando estos parámetros existen distintos métodos para la síntesis de las MOF, algunos métodos de síntesis que se utilizan son difusión, no solvotermal, hidro-solvotermal, electroquímica, mecanoquímica, asistida por microondas y sonoquímica (Bag *et al.*, 2021).

4.1. Método tradicional

El método tradicional se divide en dos categorías en: método no solvotérmico y en método solvotérmico (método hidro-solvotermal).

4.1.1. Método no solvo-térmico

El método no necesita de equipos complejos para la síntesis de las MOF. La MOF se puede sintetizar en un matraz abierto a presión atmosférica y a temperatura por debajo del punto de ebullición del disolvente. La reacción también es posible a ambas temperaturas o con calentamiento. Para lograr la nucleación, la concentración del reactivo debe seleccionarse en consecuencia se debe seleccionar la concentración del reactivo, así como el enfriamiento lento y la formación de capas de solvente pueden conducir a crear un gradiente de concentración (Saeed *et al.*, 2020).

4.1.2. Método hidro-solvotermal

El método solvo-térmico (figura 2) se refiere al uso de cualquier solvente durante la síntesis de las MOF (Saeed *et al.*, 2020).

La síntesis hidro/solvotermal es un método típico de preparar las MOF usando altas temperaturas y presiones en solventes polares. Sin embargo, usualmente toma un largo tiempo de reacción, requiere solventes orgánicos y las condiciones de temperatura y presión son severas, provocando una escala de producción desfavorable (Yang y Yang, 2020).

El método también se denomina método de síntesis hidrotérmico cuando se utiliza agua como disolvente. Las reacciones generalmente se llevan a cabo en disolventes polares utilizando recipientes cerrados (autoclaves) a temperaturas en un rango de 80-260°C, y requieren largos periodos (horas y, a veces, días). Las temperaturas de las reacciones pueden aumentarse para facilitar la formación de enlaces, especialmente si se utilizan iones cinéticamente inertes, para asegurar una cristalización adecuada (Bag *et al.*, 2021).

La temperatura también afecta la morfología de los cristales, mientras que los tiempos de reacción prolongados pueden provocar la descomposición del producto final. La velocidad de enfriamiento debe ser muy lenta y afecta el crecimiento de los cristales. Los disolventes con alto punto de ebullición son utilizados con mayor frecuencia, los más comunes son dimetilformamida (DMF), dietilformamida (DEF), metanol, etanol, agua o sus mezclas.

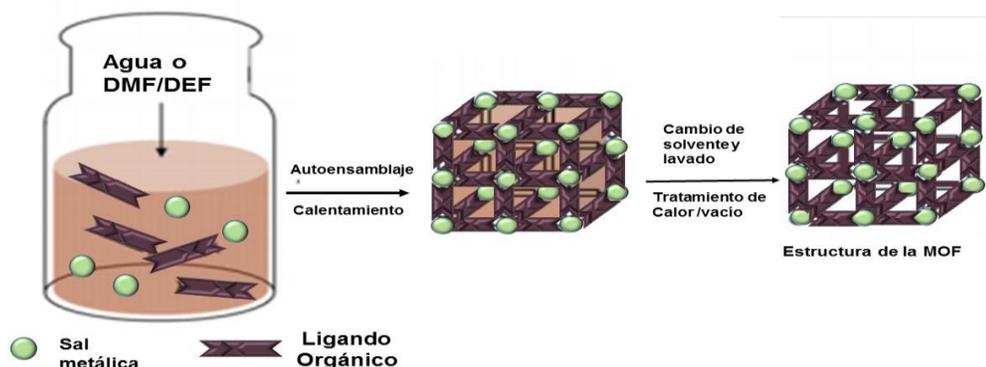


Figura 2. Esquema de la síntesis solvotermal de estructuras de las MOF (Lee *et al.*, 2013).

4.2. Método asistido por microondas

La síntesis asistida por microondas (figura 3) es beneficiosa para la preparación de las MOF con distribución de tamaño homogénea en un corto tiempo de reacción debido al rápido proceso de nucleación (Yang y Yang, 2020).

Esta técnica es una alternativa al calentamiento tradicional, permitiendo la rápida cristalización de las MOF. El calentamiento por microondas se ha utilizado ampliamente como una opción para aumentar la velocidad de las reacciones, lo cual se cree que es debido a las altas temperaturas que se pueden alcanzar en un periodo de tiempo muy corto entre las ondas de microondas y el disolvente adsorbido, lo que proporciona una reducción considerable en el tiempo de cristalización.

Las microondas son una forma de radiación electromagnética con frecuencias entre 300 a 300000 MHz (Butova *et al.*, 2016), donde el componente eléctrico de las radiaciones es responsable de la síntesis del material (Saeed *et al.*, 2020).

El calentamiento por microondas aumenta la cinética de reacción, el rendimiento de los productos deseados sin productos secundarios y disminuye la duración de la síntesis.

La elección del disolvente en este tipo de síntesis es importante, porque el disolvente usado debe absorber la energía de microondas y debe tener la capacidad de convertir la energía electromagnética en calor (Saeed *et al.*, 2020).

La síntesis por microondas implica una cristalización rápida, morfología, distribución del tamaño de partícula y selectividad de fase. El equipo involucrado en este método tiene un controlador de presión y temperatura. Los reactivos simplemente se mezclan con disolvente activo y se transfieren a un recipiente sellado con revestimiento de teflón. El recipiente se coloca en una fuente de microondas y se calienta a temperatura ambiente durante un tiempo apropiado (Saeed *et al.*, 2020).



Figura 3. Esquema de la síntesis asistida por microondas (Lee *et al.*, 2013).

4.3. Método sonoquímico

Es un método rápido y amigable para el ambiente en el cual la radiación de ultrasonido (20 kHz-10 MHz) es usado para la síntesis de las MOF (Soni *et al.*, 2019). En el proceso se utiliza el ultrasonido como fuente de calor, que es el responsable del mecanismo de reacción de los compuestos (Sharanyakanth y Mahendran, 2020).

Este método, acelera la nucleación, además puede lograr una reducción en el tiempo de cristalización y partículas significativamente de tamaño más pequeño que las que se generan con el método solvotermal (Soni *et al.*, 2019).

Cuando interactúa el ultrasonido de alta energía con líquido, tiene lugar la cavitación (proceso de formación de burbujas, crecimiento y colapso bajo presión alterada) y proporciona energía con alta temperatura de $\approx 5000\text{K}$ y presión de ≈ 1000 bar, que promueven reacciones químicas y la formación inmediata de núcleos de cristalización (Soni *et al.*, 2019; Raptopoulou, 2021).

Todo el proceso se puede dividir en tres pasos: sonoquímica primaria, sonoquímica secundaria y enmiendas físicas. La sonoquímica primaria implica la química de la fase gaseosa dentro de la burbuja que colapsa. La sonoquímica secundaria, implica las reacciones en fase de solución fuera de la burbuja que colapsa y las modificaciones físicas implican el colapso de una burbuja con una velocidad superior a 10^{10}Ks^{-1} y la formación de ondas de choque. Los efectos observados como resultado del proceso incluyen el aumento de la velocidad de reacción, mayor rendimiento, uso eficiente de la energía y una síntesis mejorada de las partículas (Saeed *et al.*, 2020).

No es recomendable usar mucho tiempo el ultrasonido (0.5 a 3h) pues se incrementa el tamaño de partícula y el MOF comienza a degradarse (Pandey *et al.*, 2020).

El proceso sonoquímico para la formación de la estructura de las MOF implica una disminución considerable del tiempo de síntesis en comparación con el tiempo de síntesis de las MOF por otros métodos convencionales. La alta presión de vapor dentro de la burbuja producida por el solvente disminuye el efecto de colapso de la burbuja (Saeed *et al.*, 2020). En la figura 4 se puede observar un esquema del método mencionado.

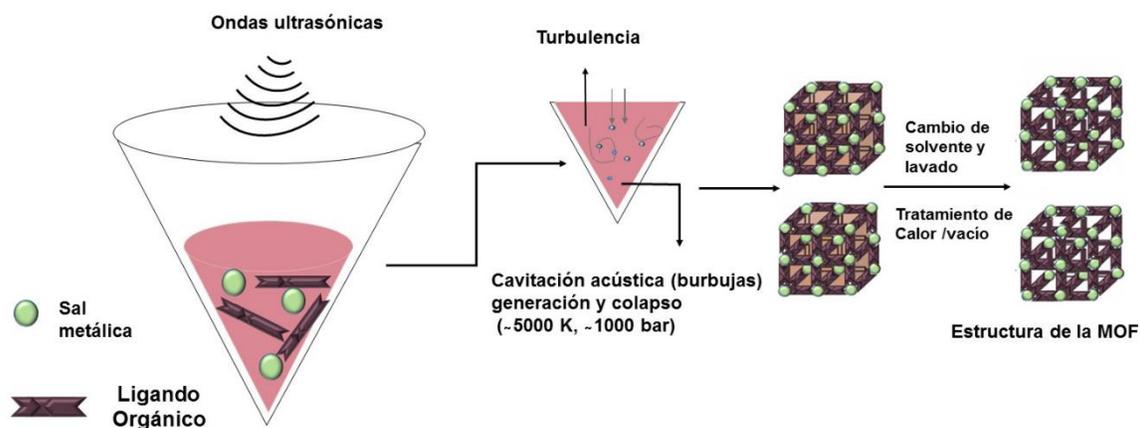


Figura 4. Esquema de la síntesis sonoquímica (Lee *et al.*, 2013).

4.4. Método electroquímico

El método se utiliza para la síntesis de polvos de MOF a escala industrial (Raptopoulou, 2021).

La idea clave de la síntesis electroquímica de las MOF es que los iones metálicos no son introducidos desde una solución de la sal correspondiente o a través de la formación de esos iones durante la reacción de un metal con un ácido, pero es el

resultado del proceso electroquímico. Los iones metálicos son suministrados en la mezcla de reacción (Butova *et al.*, 2016).

El ión metálico se obtiene a través del ánodo mientras que el ligando se disuelve en la mezcla de reacción junto con el electrolito. La deposición del ión metálico desde el ánodo al cátodo es suprimido por el uso de solventes próticos en la mezcla de reacción (Bag *et al.*, 2021).

La deposición del metal en el cátodo puede ser protegida mediante el uso de disolventes próticos, sin embargo, como resultado, se generará gas H_2 durante la reacción electroquímica. Por lo tanto, este problema puede resolverse utilizando otros disolventes como acrilatos, acrilonitrilo y maleato. Estos disolventes primero se reducen y luego se utiliza una pequeña cantidad de ellos para remediar el problema (Saeed *et al.*, 2020).

La ventaja de este método es evitar aniones como los nitratos de las sales metálicas, temperaturas de reacción más bajas y síntesis extremadamente rápida. El inconveniente está en la etapa de cristalización en masa, debido a la producción de iones metálicos *in situ* cerca de la superficie del soporte, lo que disminuye la acumulación desfavorable de cristales durante la síntesis de la membrana. Además, las temperaturas suaves ayudan a reducir el agrietamiento en el proceso de enfriamiento (Bag *et al.*, 2021). En la figura 5 se puede apreciar el método.

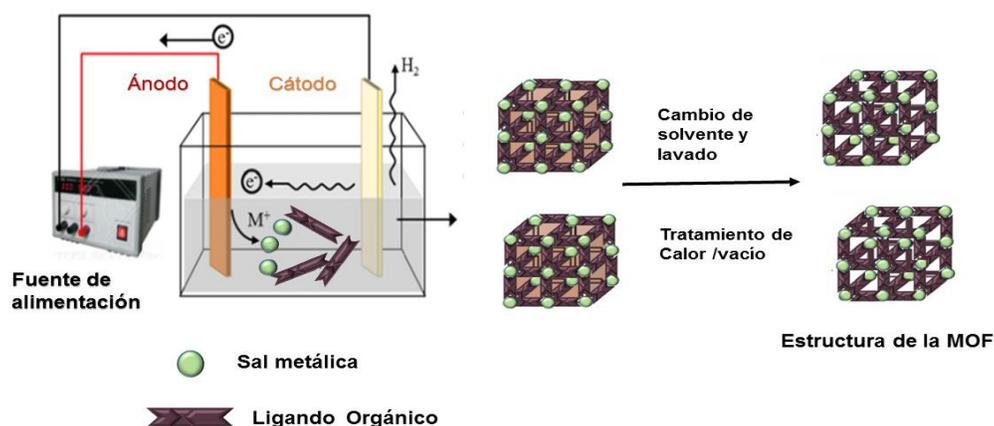


Figura 5. Esquema de la síntesis electroquímica (Lee *et al.*, 2013).

4.5. Método mecanoquímico

El método utiliza fuerzas mecánicas, en lugar de usar un solvente, se hace a temperatura ambiente, para que se formen los enlaces de coordinación ya sea por molienda manual de los reactivos o más a menudo en molinos de bolas automáticos.

En algunos casos, se puede añadir una pequeña cantidad de disolvente a la mezcla de reacción sólida y se consigue obtener polímeros coordinación (Bag *et al.*, 2021; Saeed *et al.*, 2020).

La pequeña cantidad del disolvente en la trituración asistida por líquido y asistida por iones-líquido también puede aumentar la movilidad de los reactivos a nivel molecular conduce a la aceleración de la reacción mecanoquímica, también la pequeña cantidad de solvente un mayor rendimiento de productos y una cristalinidad más fácil (Saeed *et al.*, 2020).

El método permite la transferencia de masa, reduce el tamaño de las partículas, calienta y derrite los reactivos, acelerando así el tiempo de reacción.

Este método es muy adoptado por varias razones, primero las reacciones pueden realizarse sin disolventes orgánicos a temperatura ambiente. La segunda razón, se puede obtener rendimientos cuantitativos de productos en breves períodos de reacción. Como tercera razón, se produce agua como producto secundario en algunos casos de sales metálicas (Bag *et al.*, 2021).

Este método produce materiales de alta pureza y de alta eficiencia en tiempos de reacción cortos (Raptopoulou, 2021). En la figura 6 se observa el esquema del método mecanoquímico.

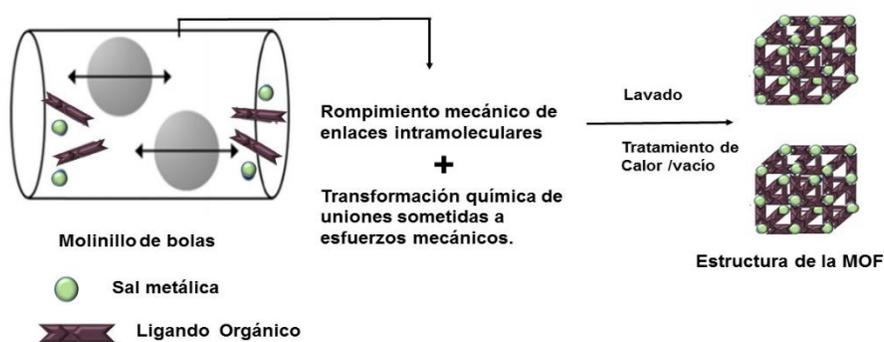


Figura 6. Esquema de la síntesis mecanoquímica (Lee *et al.*, 2013).

4.6. Método de difusión

El método de difusión estándar es la difusión líquido-líquido, donde los solventes forman dos capas debido a la diferencia de densidades, una es el solvente precipitante y la otra abarca el producto. En este método el crecimiento de los cristales ocurre después de la difusión gradual del solvente precipitante en la capa separada; o los reactivos en dos viales con varios tamaños se difunden gradualmente sumergiéndolos con barreras físicas (Bag *et al.*, 2021).

El método se utiliza en la preparación de nanopartículas y recientemente se ha utilizado para sintetizar las MOF (Raptopoulou, 2021). Este procedimiento involucra una dispersión termodinámicamente estable de dos líquidos inmiscibles en presencia de un emulsificante o agente surfactante. La morfología y el tamaño de la partícula quedan restringidas a la relación agua/surfactante.

El método es ventajoso porque las dimensiones de los materiales a nanoescala se pueden controlar, mientras que sus principales desventajas son el alto costo y el hecho de que la mayoría de los tensioactivos utilizados son contaminantes ambientales (Raptopoulou, 2021).

5. Diferentes aplicaciones de las MOF

Los MOF ofrecen aplicaciones potenciales en diversos campos. Las primeras MOF desarrolladas la mayoría eran utilizadas en catálisis, separación y almacenamiento de mezclas de gases. Sin embargo, con el tiempo se han desarrollado diversas MOF las cuales se están expandiendo en sus aplicaciones para incluir dispositivos de almacenamiento de energía, adsorción de materiales peligrosos, aplicaciones biomédicas, etc. (Shen *et al.*, 2020).

5.1. Aplicación en Almacenamiento y separación de gas

La aplicación descrita en la literatura para las MOF es el almacenamiento de gas debido a sus excepcionales superficies (Pettinari *et al.*, 2017), debido a la gran superficie del tamaño de los poros que juegan un papel importante en el aumento de la capacidad de almacenamiento del gas en la MOF (Rasheed *et al.*, 2020).

Las MOF son adecuados para almacenar muchos gases diferentes, como el hidrógeno, metano y el dióxido de carbono. Además, son materiales ideales para el almacenamiento de hidrógeno a bajas temperaturas. Las más prometedoras son las MOF con altas densidades de almacenamiento de hidrógeno que superan el 10% en peso y $58 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ (Pettinari *et al.*, 2017).

5.2. Aplicación catalítica

En catálisis, las MOF son catalizadores heterogéneos prometedores debido a la presencia de sitios metálicos coordinados insaturados y/o grupos funcionales especiales de ligandos. Los sitios activos están dispersos tanto en las superficies externas como internas de la matriz de la MOF debido a su estructura de marco única construida con nodos metálicos y enlazadores orgánicos (Chen *et al.*, 2020).

Las MOF poseen alta densidad y dispersión uniforme de sitios activos; estructuras muy porosas que hacen que todos los sitios activos sean fácilmente accesibles; canales abiertos que facilitan el transporte y difusión de sustratos y productos. Además, las MOF poseen formas y tamaños de poros muy uniforme,

para la catálisis selectiva por tamaño, es decir, los reactantes pequeños se pueden convertir eficazmente, mientras que las moléculas más grandes que los poros no podrán reaccionar (Yang *et al.*, 2017).

5.3. Aplicaciones biomédicas

En los últimos años, las MOF también han encontrado aplicaciones en biomedicina. Esto es debido a que son materiales para administración de fármacos potencialmente eficientes ya que sus propiedades pueden modificarse, al ajustar los grupos funcionales de las estructuras y así determinar finamente el tamaño de los poros (Pettinari *et al.*, 2017).

A mediados de la década del 2000 se utilizó una MOF para la administración controlada de fármacos y como factor de contraste en la resonancia magnética.

Las MOF que tienen propiedades luminosas acompañadas de propiedades de sorción selectiva por tamaño y forma podrían considerarse como herramientas potenciales de dispositivos de biosección y de formación de imágenes para la identificación de enfermedades (Rasheed *et al.*, 2020).

Los MOF se han utilizado en la detección de la secuencia de ADN y ARN se basaron principalmente en la plataforma de detección fluorescente. Los MOF funcionaban como una plataforma para los extintores, como el óxido de grafeno (GO) y las nanopartículas de oro (AuNP). Los MOF mostraron una excelente capacidad de enfriamiento y una buena afinidad de adsorción hacia el ADN monocatenario. Por ejemplo, los Dy-MOF estables al agua se sintetizaron e interactuaron de forma no covalente con la sonda ss-DNA. El sistema formado puede servir como una plataforma efectiva de detección de fluorescencia para la detección de secuencias de ARN del virus del Ébola, y el límite de detección fue tan bajo como 160×10^{-12} M. La enfermedad por el virus del Ébola es un virus agudo, que tenía infección con alta infectividad y de altas tasas de mortalidad. Por lo tanto, la detección temprana de las secuencias de ARN del virus del Ébola fue importante para el control de la enfermedad (Zhou *et al.*, 2018).

5.4. Aplicación en la administración de fármacos

Las MOF han estado entre los candidatos más prometedores para la administración de fármacos dirigida. Una amplia gama de fármacos con propiedades hidrófilas, hidrófobas y anfifílicas pueden adaptarse fácilmente a las

MOF. Los fármacos se pueden unir covalentemente con las MOF, según la naturaleza de los fármacos y el sitio diana (Rasheed *et al.*, 2020).

Por lo general, las MOF basadas en metales no tóxicos, como el Fe-MOF, se eligieron para los sistemas de administración de fármacos debido a su biocompatibilidad y alta estabilidad en el entorno biológico (Yuan *et al.*, 2018).

6. Aplicaciones antimicrobianas de las MOF

Debido a la diversidad de métodos de síntesis y sus estructuras resultantes, las MOF ofrecen una gama de opciones para desarrollar nuevos materiales antibacterianos que sustituyan a los tradicionales (Shen *et al.*, 2020).

Las bacterias Gram positivas y Gram negativas son responsables de causar la mayoría de las infecciones humanas. Las MOF han emergido recientemente como potentes agentes antimicrobianos que podrían atribuirse a la incorporación de contenidos metálicos como Ag, Ca, Cu, Fe y Zn (Rasheed *et al.*, 2020). Además, las MOF se pueden emplear como reservorios de antibacterianos debido a su composición, construcción y volumen de superficie interna, por lo tanto, en primera instancia se pueden implementar como una biblioteca de almacenamiento de iones metálicos y a su vez para encapsular sustancias antibacterianas en su construcción, con lo que se potenciara una mejor actividad antimicrobiana (Aguila-Rosas *et al.*, 2020).

Además, los ligandos orgánicos usados para sintetizar las MOF por sí mismos también pueden tener actividad antibacteriana, al igual que la degradación de los iones metálicos, y su efecto sinérgico (Wyszogrodzka *et al.*, 2016; Shen *et al.*, 2020).

Se cree que los mecanismos antibacterianos de las MOF actuales son iguales a los mecanismos de los iones metálicos (figura 7), por ejemplo, la producción de ROS, el cambio de equilibrio iónico, la destrucción o daño de la pared celular, la interacción con los grupos tiol de la proteína, inactivación de proteínas importantes, etc. (Wyszogrodzka *et al.*, 2016).

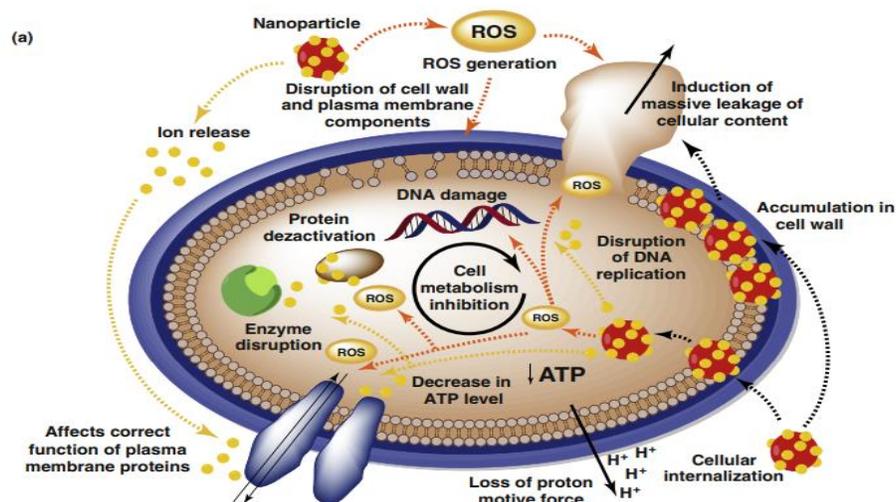


Figura 7. Esquema de los mecanismos antibacterianos de diferentes metales (Wyszogrodzka *et al.*, 2016).

En las últimas décadas, las MOF se han sintetizado como dispositivos de carga, debido a la estructura altamente porosa, lo que les proporciona una capacidad de carga y permite una liberación sostenida. Por lo tanto, las MOF se pueden utilizar para administrar múltiples compuestos antibacterianos y así disminuir la resistencia antibacteriana (Shen *et al.*, 2020).

6.1. Bio-MOF aplicados para cepas biológicas y cepas industriales

En los últimos años, se han encontrado grandes aplicaciones antimicrobianas de las Bio-MOF como Lu *et al.* que sintetizaron dos nuevos MOF de carboxilato de Ag: $[Ag_2(O-IPA)(H_2O).(H_3O)]$ y $[Ag_5(PYDC)_2(OH)]$, que son armazones en 3D contruidos a partir de grupos de Ag no simétricos multinucleares vinculados con entidades orgánicas en forma de barra. Los iones centrales de Ag están coordinados por dos o tres átomos de oxígeno. Ambos compuestos favorecen una liberación lenta de iones Ag^+ que conducen a excelentes actividades antimicrobianas (Su actividad antibacteriana se evaluó contra *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*). Los compuestos podrían romper la membrana bacteriana y exhibir una buena biocompatibilidad (Lu *et al.*, 2014).

El HKUST-1-MOF se aplicó con éxito como material biocida contra levaduras y mohos. El MOF sintetizado mostró un fuerte efecto antifúngico contra *Saccharomyces cerevisiae*, por lo que el crecimiento se inhibió por completo, mientras que el crecimiento de *Geotrichum candidum* se redujo de 6.16 a 1.29 UFC mL^{-1} . La acción antifúngica se relaciona con los iones de cobre liberados en el medio de cultivo debido a una degradación progresiva de la estructura cristalina del material que implicó la formación superficial de la extra-armazón de Cu (I) (Chiericati *et al.*, 2012).

Bhardwaj *et al.*, sintetizaron tres nanoMOF que fueron basados en Zn (IRMOF-3, MOF-5 y ZnBTC). Las MOF fueron combinadas con Kanamicina y Penicilina. Los valores de CMI que se obtuvieron para las cepas de *S. aureus*, *S. lentus*, *L. monocytogenes* y *E. coli* fue menor en las mezclas de las nanoMOF/ fármaco, observando así un efecto antibacteriano mayor que las nanoMOF y los fármacos independientes, con lo que concluyeron que se obtiene efectos antibacterianos colaborativos como se puede observar en la figura 8 según los autores (Bhardwaj *et al.*, 2018).

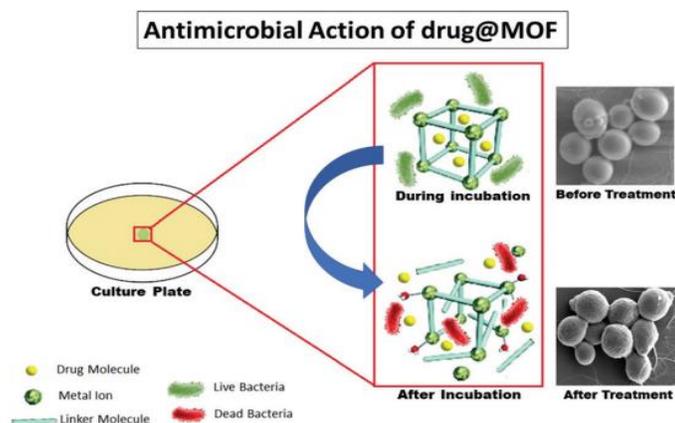


Figura 8. Esquema del mecanismo de la acción antibacteriana de las mezclas de nanoMOF/Fármaco (Bhardwaj *et al.*, 2018).

Otro tipo de MOF es el BioMIL-5 (Materiales bioactivos del Instituto Lavoisier), se sintetizó hidrotérmicamente a partir de una sal de Zn^{2+} y ácido azelaico, ambos con interesantes propiedades antibacterianas y dermatológicas. La determinación de los valores de Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) y Concentración Mínima Bactericida (CBM) de BioMIL-5 en *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* demostró que la actividad antimicrobiana de los componentes individuales de BioMIL-5 se mantuvo después de su síntesis. Además, se descubrió que BioMIL-5 es estable en agua y en medio de cultivo bacteriano, especialmente en agua, lo que lleva a la posterior liberación progresiva de sus componentes activos, iones AzA y Zn^{2+} . Esta entrega activa lenta permitió el control del crecimiento de una suspensión de *S. epidermidis* durante 7 días. La alta estabilidad de este material y el mantenimiento de sus propiedades antibacterianas hacen que BioMIL-5 sea un buen candidato para futuras bioaplicaciones, para el cuidado de la piel y en cosméticos (Tamames-Tabar *et al.*, 2015).

Hay otros MOF basados en enlazadores de imidazolato, que se asemejan a estructuras de zeolita. Son imidazolatos de cobalto: ZIF-67 y Co-SIM-1 (con 2-metilimidazolato y 4-metil-5-imidazolcarboxaldehído como enlazadores,

respectivamente). Las zonas de inhibición de los MOF de cobalto contra *S. cerevisiae*, *Pseudomonas putida* y *E. coli* fueron de aproximadamente de 15 mm, lo que indica que ambos imidazolatos de cobalto, los iones Co^{2+} pudieron difundirse en el medio de agar. Se afirma que la liberación de cationes es el mecanismo crucial detrás de este efecto antimicrobiano. Después de 3 meses de incubación, la actividad antimicrobiana permaneció alta y casi sin cambios, lo que indica la excelente durabilidad y la liberación prolongada del agente antimicrobiano (Aguado *et al.*, 2014). Actualmente se han sintetizado una gran cantidad de MOFs con actividad antimicrobiana, en la tabla 1 se enlistan algunas más.

Tabla 1. MOF con actividad antimicrobiana					
MOF	Metal o metal/fármaco	Ligando	Agente al que ataca	Actividad antimicrobiana	Referencia
$[\text{Zn}(\mu\text{-4-hzba})_2]_2 \cdot 4(\text{H}_2\text{O})_n$	Zn	4-hidrazinabenzoato	<i>S. aureus</i>	ZI: $14.6 \pm 3.1\text{mm}$ EC ₅₀ = $24.2 \pm 3.4 \mu\text{M}$	Restrepo <i>et al.</i> , 2017.
ZIF-8@FA@VAN	Zn/Vancomicina/ Ácido Fólico	Imidazolato zeolítico	MSRA	CMI: 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ CMB: 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ZB= $15 \pm 0.4 \text{mm}$ (16 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	Chowdhum <i>et al.</i> , 2017
$n[(\text{AIP})_2(\text{PIY})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Cu	5-Ácido aminoisoftálico 2,3-Diamino-5-bromopiridina	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>Klebsiella sp.</i>	<i>E. coli</i> : ZI= 28 mm <i>S. aureus</i> : ZI= 25 mm <i>P. aeruginosa</i> : ZI= 32 mm <i>Klebsiella sp.</i> : ZI=18 mm	Sheta <i>et al.</i> , 2016.
$[\text{Zn}(\text{bipy})(\text{OH})_2]_{4^{2+}}]_{1.5}[\text{ClO}_4^-]_{3 \cdot}(\text{bipy})_3(\text{H}_2\text{O})$	Zn	4,4'-Bipiridina	<i>E. coli</i> y <i>S. epidermidis</i>	<i>E. coli</i> : CMI= 5.3 ppm <i>S. epidermidis</i> : CMI= 3.8 ppm	Colinas <i>et al.</i> , 2018.
MNSul@CarMOF	Fe	Carbenicilina	MRSA	Micoscopía de barrido laser confocal: Destrucción del biofilm	Duan <i>et al.</i> , 2017.

Abreviaturas: CMI: Concentración Mínima Inhibitoria, CMB: Concentración Mínima Bactericida, ZI: Zona de Inhibición, ZB: Zona Bactericida, EC₅₀: Concentración para el 50% de efecto máximo, MRSA: *S. aureus* resistente a múltiples fármacos.

7. Sulfadiazina

La sulfadiazina es un antibiótico de tipo sulfamida, es un bacteriostático de acción corta, prácticamente insoluble en soluciones acuosas con una baja biodisponibilidad y aplicada en altas concentraciones en profilaxis y heridas (Pokala *et al.*, 2018; Águila-Rosas *et al.*, 2020) con un amplio espectro contra la mayoría de los organismos Gram positivos y muchos Gram negativos. Actúa deteniendo el crecimiento de bacterias y otros organismos, ya que inhibe competitivamente la

enzima bacteriana dihidropteroato sintetasa. Esta enzima es necesaria para el procesamiento adecuado del ácido *p*-aminobenzoico esencial para la síntesis del ácido fólico (Pokala *et al.*, 2018).

La sulfadiazina, *N*¹-2-pirimidinilsulfanilamida (figura 8), se sintetiza haciendo reaccionar cloruro de 4-acetilaminobencenosulfonilo con 2-aminopirimidina, lo que da un derivado de acetanilida. La posterior hidrólisis de este producto con una base conduce a la formación de la sulfadiazina deseada (Vardanyan y Hruby, 2006).

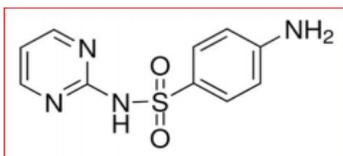


Figura 8. Estructura química de sulfadiazina (Tailor y Patel, 2017)

8. Cepas que han sido reportadas con susceptibilidad a sulfadiazina

Actualmente la sulfadiazina ya no es muy utilizada debido a la resistencia bacteriana que se ha generado. Sin embargo, se han buscado otras alternativas como la adición de iones de plata para mejorar su efectividad, aunque algunos autores aún han reportado su efectividad en algunas cepas que aún no generan resistencia.

Gündüz *et al.*, reportaron que *S. aureus* ATCC 29213 es susceptible a sulfadiazina ya que ellos obtuvieron una CMI de 16 µg/mL, también utilizaron una cepa de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) ATCC 43300 en la cual encontraron una CMI de 256 µg/mL y para *E. coli* reportan una CMI de 8 µg/mL (Gündüz *et al.*, 2019).

Tailor y Patel encontraron que la CMI para la cepa de *E. coli* MTCC 442 fue de 250 µg/mL y reportaron que para *S. aureus* MTCC 96 su CMI fue de 100 µg/mL (Tailor y Patel, 2017).

Boughougal *et al.*, estudio una cepa de *E. coli* en la cual obtuvo una CMI de 128 µg/mL y una cepa de *S. aureus* con una CMI de 8 µg/mL (Boughougal *et al.*, 2018).

Okdah *et al.*, hicieron un estudio con 55 cepas resistentes a colistina de donde 22 cepas eran de *E. coli* y todas ellas reportaron una CMI >128 µg/mL y una cepa de *Serratia marcescens* la cual tuvo una CMI de 50 µg/mL (Okdah *et al.*, 2018).

8.1. Características y condiciones de crecimiento de las cepas reportadas con susceptibilidad a sulfadiazina.

8.1.1. *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus pertenece a la familia *Staphylococcaceae*. Son cocos de tamaño variable que se encuentran individualmente, en pares y en agrupaciones irregulares (tétradas y cadenas), son Gram positivos, inmóviles, no forman esporas, son catalasa y coagulasa positiva (Habib et al., 2015; PHE, 2020).

S. aureus crece fácilmente en la mayoría de los medios bacteriológicos (fermentan lentamente muchos carbohidratos), su crecimiento óptimo es de 30 - 37°C, crecen rápida y abundantemente, bajo condiciones anaerobias (PHE, 2020). Los medios de cultivo más utilizados para el crecimiento de *S. aureus* son agar sangre en este se originan colonias a las 18 h a 37°C, pero la hemólisis y la producción de pigmentos puede no ocurrir, hasta varios días más tarde y a temperatura ambiente. Las colonias que genera *S. aureus* son de tamaño mediana circulares, convexas, lisas, con borde redondeado de color blanco-amarillo y son β -hemolíticas. También se utiliza el agar chocolate donde se generan colonias grandes, convexas, lisas, con borde redondeado y de color blanco- amarillo. Otro agar utilizado es Sal-Manitol donde las colonias de *S. aureus* se observan de color amarillo rodeadas de un halo amarillo lo que indica que son fermentadoras de manitol (Riedel et al., 2020).

8.1.2. *Streptococcus pyogenes*

Streptococcus pyogenes pertenece al grupo A de *Streptococcus*. Son cocos esféricos u ovoides y están estructurados en cadenas, son Gram positivos y son anaerobios facultativos (Ryan et al., 2017).

S. pyogenes obtienen la energía principalmente de la utilización de glucosa y como producto final producen ácido láctico. Su crecimiento tiende a ser pobre en medios sólidos o en caldo, a menos que este enriquecido con sangre o fluidos tisulares. Esta cepa crece mejor a 37°C, por lo que su crecimiento y la hemólisis se ven favorecidos mediante la incubación en CO₂ (Riedel et al., 2020,).

El medio más idóneo para su crecimiento es en agar sangre debido a que satisface las necesidades de crecimiento y también sirve como un indicador de los patrones de hemólisis (Ryan et al., 2017), *S. pyogenes* genera colonias grandes blanco grisáceas, transparentes a translúcidas, β -hemolíticas (Riedel et al., 2020).

8.1.3. *Escherichia coli*

Escherichia coli es un miembro de la microbiota intestinal, pertenece a la familia de las *Enterobacteriaceae*. Son pequeños bacilos de 2 μ m de largo y 0.25 – 1 μ m

de diámetro, son Gram negativos, no forman esporas, generalmente móviles (tienen flagelos) (PHE, 2015; Riedel *et al.*, 2020) .

La mayor parte de las cepas de *E. coli* fermentan lactosa con rapidez y producen indol (Ryan *et al.*, 2017). Pueden crecer bajo condiciones aeróbicas y anaeróbicas y crecen bien a 37°C. El medio de cultivo utilizado para su crecimiento es Agar EMB, en el cual las colonias que se generan son medianas circulares convexas, con borde redondeado, color morado con contorno verde-metálico (Riedel *et al.*, 2020).

8.1.4. *Shigella dysenteriae*

Shigella dysenteriae son pequeños bacilos Gram negativos de 0.3 – 1 µm de diámetro y 1- 6 µm de largo, se encuentran individualmente, en pares y en cadenas, no forman esporas y no son móviles debido a que no presentan flagelos. Este tipo de cepa son bacterias anaerobias facultativas, pero se multiplican mejor en condiciones aeróbicas, fermentan glucosa y no fermentan lactosa, por lo que idealmente crecen a 37°C (PHE, 2015).

Los medios utilizados para su crecimiento son Agar *Salmonella-Shigella* en este se generan colonias medianas incoloras, ligeramente de color beige. También se utiliza agar Hektoen las colonias que se generan son color verde que se debilita en la periferia (Riedel *et al.*, 2020).

8.1.5. *Salmonella typhimurium*

Salmonella typhimurium son bacilos Gram negativos, los cuales no forman esporas, ni encapsulado, pero son móviles y presentan un diámetro de alrededor de 0.7 -1.5 µm y de largo de 2-5 µm (PHE, 2015).

Las colonias son generalmente no fermentadoras de lactosa o sacarosa, obtienen su energía de oxidación y reducción usando fuentes orgánicas, son anaerobias facultativas y son oxidasa negativa (PHE, 2015), son capaces de utilizar el citrato como única fuente de carbono y la lisina como fuente de nitrógeno, esta cepa crece a 37°C (Riedel *et al.*, 2020).

Los medios utilizados para el crecimiento de *S. typhimurium* son Agar *Salmonella-Shigella* en este se generan colonias incoloras a ligeramente beige con centro color negro por la producción de H₂S. Otro medio empleado es el Agar Hecktoen, el cual se generan colonias color azul verdoso con típicos centros negros por la producción de gas. También se emplea el Agar XLD que genera colonias color rojo con centro color negro por la producción de gas (PHE, 2015; Riedel *et al.*, 2020).

8.1.6. *Serratia marcescens*

Serratia marcescens es una bacteria perteneciente a la familia de *Enterobacteriaceae* que puede causar infecciones oportunistas (Cristina *et al.*, 2019). Son bacilos de 0.5-0.8 μm de largo y 1 -5 en diámetro, son Gram negativos, son móviles (PHE, 2015; Gugu *et al.*, 2020). Esta cepa muestra un óptimo crecimiento a una temperatura de 37 °C, pero también pueden crecer en un rango de temperatura de 5-40 °C si se encuentran en un medio con un pH entre 5 y 9, además que son anaerobios facultativos (PHE, 2015; Cristina *et al.*, 2019).

Los medios de cultivo que se emplea con mayor frecuencia es el Agar MacConkey debido a que las colonias que se generan son medianas, fermentadoras de lactosa lenta y puede mostrar colonias rojas con una incubación a 25 °C. También se puede emplear el Agar Hektoen y XLD, en este tipo de agares las colonias que se observan son medianas de color amarillo o incoloras (Riedel *et al.*, 2020).

9. Pruebas para la evaluación de la susceptibilidad y antibióticos libres.

Las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos se pueden realizar utilizando un medio líquido o un medio sólido (Flanagan y Steck, 2017). Las pruebas de susceptibilidad determinan la concentración de un antimicrobiano que va a inhibir la proliferación de microorganismos (Mercer *et al.*, 2020, Zhang *et al.*, 2020).

Los ensayos en medio líquido utilizan concentraciones definidas de agente microbiano, para determinar la concentración mínima inhibitoria. Que es la concentración más baja de agente antimicrobiano que inhibe el crecimiento microbiano (Flanagan y Steck, 2017).

El método de difusión de Kirby-Bauer en agar Mueller-Hinton de 4 mm de espesor es un ensayo de difusión de medio sólido común. La difusión desde un disco que contiene una cantidad conocida del agente antimicrobiano que será añadido a una placa sembrada con bacterias dará como resultado una zona de inhibición. El borde de esta zona ocurre donde la concentración de agente antimicrobiano es insuficiente para prevenir el crecimiento bacteriano. Utilizando las pautas de CLSI el diámetro de la zona permite clasificar una cepa como sensible, intermedia o resistente al fármaco (Flanagan y Steck, 2017).

Es importante saber los medios de cultivo y las condiciones que se necesitan para poder obtener la CMI de agente antimicrobiano, y así determinar si muestran o no susceptibilidad. En la tabla 2 se muestran los medios y la condiciones que se necesitan para algunas bacterias que son susceptibles a sulfadiazina.

Tabla 2. Medios y métodos para microorganismos susceptibles a Sulfadiazina (Cavaliere y Coyle, 2005; CLSI, 2017).

Microorganismo	Medio	Método	Condiciones de crecimiento
<i>Staphylococcus aureus</i>	Mueller-Hinton	Difusión en disco	35°C ± 2°C, en atmósfera aeróbica, 16-18 h
	Caldo Mueller-Hinton ajustado a cationes	Dilución en caldo	35°C ± 2°C, en atmósfera aeróbica, 16-20 h
<i>Escherichia coli</i>	Mueller-Hinton	Difusión en disco	35°C ± 2°C, en atmósfera aeróbica, 16-18 h
		Dilución en agar	35°C ± 2°C, en atmósfera aeróbica, 16-18 h
<i>Salmonella dysenteriae</i>	Caldo Mueller-Hinton ajustado a cationes	Dilución en caldo	35°C ± 2°C, en atmósfera aeróbica, 16-20 h
	Mueller-Hinton	Difusión en disco	35°C ± 2°C, en atmósfera aeróbica, 16-18 h
<i>Shigella typhimurium</i>		Dilución en agar	35°C ± 2°C, en atmósfera aeróbica, 16-20 h
	Caldo Mueller-Hinton ajustado a cationes	Dilución en caldo	35°C ± 2°C, en atmósfera aeróbica, 16-20 h
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Mueller-Hinton con 5% de sangre de cordero	Difusión en disco	35°C ± 2°C, con 5% de CO ₂ , 20-24h
	Mueller-Hinton con sangre de cordero (5% v/v)	Dilución en agar	35°C ± 2°C, en atmósfera aeróbica, 20-24h, CO ₂ si es necesario para el crecimiento en agar
	Caldo Mueller-Hinton ajustado a cationes con sangre lisada de caballo (2.5 % a 5 % v/v)	Dilución en caldo	35°C ± 2°C, en atmósfera aeróbica, 20-24h
<i>Serratia marcescens</i>	Mueller-Hinton	Difusión en disco	35°C ± 2°C, en atmósfera aeróbica, 16-18 h
		Dilución en agar	35°C ± 2°C, en atmósfera aeróbica, 16-18 h
	Caldo Mueller-Hinton ajustado a cationes	Dilución en caldo	35°C ± 2°C, en atmósfera aeróbica, 16-20 h

10. Conclusiones

Las estructuras metal orgánicas al ser materiales porosos cristalinos formados por iones o clusters metálicos y ligandos orgánicos, han demostrado tener un gran número de aplicaciones, una de las principales aplicaciones es en el área microbiológica donde se han desarrollado una gran variedad de MOF que han demostrado tener actividad antibacteriana, por sí solos o alojando un agente antibacteriano, como la sulfadiazina un antibiótico poco utilizado actualmente, debido a la resistencia que se ha generado. La sulfadiazina actualmente está siendo alojada en MOFs para poder evaluar su efecto antimicrobiano en cepas que son susceptibles, pero también en cepas resistentes para determinar si este tipo de tecnología farmacéutica beneficia al disminuir las concentraciones mínimas inhibitorias reportadas en las guías clínicas.

11. Referencias

1. Aguado, S., Quirós, J., Canivet, J., Farrusseng, D., Boltes, K., & Rosal, R. (2014). Antimicrobial activity of cobalt imidazolate metal–organic frameworks. *Chemosphere*, *113*, 188-192.
2. Águila-Rosas, J., Quirino-Barreda, T., Leyva-Gómez, G., González-Zamora, E., Ibarra, I. A., & Lima, E. (2020). Sulfadiazine hosted in MIL-53 (Al) as a biocide topical delivery system. *RSC Advances*, *10*(43), 25645-25651.
3. Bag, P. P., Singh, G. P., Singha, S., & Roymahapatra, G. (2021). Synthesis of Metal-Organic Frameworks (MOFs) and Their Biological, Catalytic and Energetic Applications: A Mini Review. *Engineering Science*, *13*, 1-10.
4. Bax, R. (1998). Antibiotic resistance-a view from the pharmaceutical industry. In *Pharmacochemistry Library* (Vol. 29, pp. 237-241). Elsevier.
5. Bayot, M. L., & Bragg, B. N. (2020). Antimicrobial Susceptibility Testing. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
6. Bosch, M. (2015). *Lanthanide metal-organic frameworks* (p. 371). P. Cheng (Ed.). Berlin: Springer.
7. Boughoual, A., Cherchali, F. Z., Messai, A., Attik, N., Decoret, D., Hologne, M., ... & Luneau, D. (2018). New model of metalloantibiotic: Synthesis, structure and biological activity of a zinc (II) mononuclear complex carrying two enrofloxacin and sulfadiazine antibiotics. *New Journal of Chemistry*, *42*(18), 15346-15352.
8. Bouzid, F., Astier, H., Osman, D. A., Javelle, E., Hassan, M. O., Simon, F., ... & Drancourt, M. (2018). Extended spectrum of antibiotic susceptibility for tuberculosis, Djibouti. *International journal of antimicrobial agents*, *51*(2), 235-238.
9. Bhardwaj, N., Pandey, S. K., Mehta, J., Bhardwaj, S. K., Kim, K. H., & Deep, A. (2018). Bioactive nano-metal-organic frameworks as antimicrobials against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Toxicology Research*, *7*(5), 931–941.
10. Bayoumi, A., Sarg, M. T., Fahmy, T. Y., Mohamed, N. F., & El-Zawawy, W. K. (2020). The behavior of natural biomass materials as drug carriers in releasing loaded Gentamicin sulphate. *Arabian Journal of Chemistry*, *13*(12), 8920-8934.
11. Brown, E. E., Cooper, A., Carrillo, C., & Blais, B. (2019). Selection of multidrug-resistant bacteria in medicated animal feeds. *Frontiers in microbiology*, *10*, 456.
12. Butova, V. V. E., Soldatov, M. A., Guda, A. A., Lomachenko, K. A., & Lamberti, C. (2016). Metal-organic frameworks: structure, properties, methods of synthesis and characterization. *Russian Chemical Reviews*, *85*(3), 280.
13. Chamundeeswari, M., Jeslin, J., & Verma, M. L. (2019). Nanocarriers for drug delivery applications. *Environmental Chemistry Letters*, *17*(2), 849-865.

14. Chen, X. Y., Chen, J. Y., Tong, X. M., Mei, J. G., Chen, Y. F., & Mou, X. Z. (2020). Recent advances in the use of microcarriers for cell cultures and their ex vivo and in vivo applications. *Biotechnology letters*, 42(1), 1-10.
15. Chen, L., Zhang, X., Cheng, X., Xie, Z., Kuang, Q., & Zheng, L. (2020). The function of metal–organic frameworks in the application of MOF-based composites. *Nanoscale Advances*, 2(7), 2628-2647.
16. Chiericatti, C., Basilico, J. C., Basilico, M. L. Z., & Zamaro, J. M. (2012). Novel application of HKUST-1 metal–organic framework as antifungal: Biological tests and physicochemical characterizations. *Microporous and mesoporous materials*, 162, 60-63.
17. Chowdhuri, A. R., Das, B., Kumar, A., Tripathy, S., Roy, S., & Sahu, S. K. (2017). One-pot synthesis of multifunctional nanoscale metal-organic frameworks as an effective antibacterial agent against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nanotechnology*, 28(9), 095102.
18. Colinas, I. R., Rojas-Andrade, M. D., Chakraborty, I., & Oliver, S. R. J. (2018). Two structurally diverse Zn-based coordination polymers with excellent antibacterial activity. *CrystEngComm*, 20(24), 3353– 3362.
19. Coyle, M. B. (2005). *Manual of antimicrobial susceptibility testing*. BCIT Imaging Services.
20. Cristina, M. L., Sartini, M., & Spagnolo, A. M. (2019). *Serratia marcescens* infections in neonatal intensive care units (NICUs). *International journal of environmental research and public health*, 16(4), 610.
21. Clinical and Laboratory Standards Institute. (2017). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. *CLSI supplement M100*.
22. Duan, F., Feng, X., Jin, Y., Liu, D., Yang, X., Zhou, G., ... Zhang, J. (2017). Metal-carbenicillin framework-based nanoantibiotics with enhanced penetration and highly efficient inhibition of MRSA. *Biomaterials*, 144, 155–165.
23. Ejelonu, B. C., Olagboye, S. A., Oyeneyin, O. E., Ebiesuwa, O. A., & Bada, O. E. (2018). Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activities of Sulfadiazine Schiff Base and Phenyl Dithiocarbamate Mixed Ligand Metal Complexes. *Open Journal of Applied Sciences*, 8(08), 346.
24. Flanagan, J. N., & Steck, T. R. (2017). The relationship between agar thickness and antimicrobial susceptibility testing. *Indian journal of microbiology*, 57(4), 503-506.
25. Gugu, T. H., Moses, I., Attama, K., Ibezim, E. C., Basarkar, G. D., & Patil, S. B. (2020). Optimized Development, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Bioactive Prodigiosin Potentials from Cephalosporin Resistant *Serratia marcescens*.
26. Gündüz, M. G., Tahir, M. N., Armaković, S., Koçak, C. Ö., & Armaković, S. J. (2019). Design, synthesis and computational analysis of novel acridine-(sulfadiazine/sulfathiazole) hybrids as antibacterial agents. *Journal of Molecular Structure*, 1186, 39-49.
27. Habib, F., Rind, R., Durani, N., Bhutto, A. L., Buriro, R. S., Tunio, A., ... & Shoab, M. (2015). Morphological and cultural characterization of

- Staphylococcus aureus isolated from different animal species. *Journal of Applied Environmental and Biological Sciences*, 5(2), 15-26.
28. Jiao, L., Seow, J. Y. R., Skinner, W. S., Wang, Z. U., & Jiang, H. L. (2019). Metal–organic frameworks: Structures and functional applications. *Materials Today*, 27, 43-68.
 29. Krátký, M., Dzurková, M., Janoušek, J., Konečná, K., Trejtnar, F., Stolaříková, J., & Vinšová, J. (2017). Sulfadiazine salicylaldehyde-based Schiff bases: Synthesis, antimicrobial activity and cytotoxicity. *Molecules*, 22(9), 1573.
 30. Lee, Y. R., Kim, J., & Ahn, W. S. (2013). Synthesis of metal-organic frameworks: A mini review. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 30(9), 1667-1680.
 31. Liao, S., Meng, H., Li, J., Zhao, J., Xu, Y., Wang, A., ... & Lu, S. (2021). Potential and recent advances of microcarriers in repairing cartilage defects. *Journal of Orthopaedic Translation*, 27, 101-109.
 32. Liu, R., Yu, T., Shi, Z., & Wang, Z. (2016). The preparation of metal–organic frameworks and their biomedical application. *International journal of nanomedicine*, 11, 1187.
 33. Lu, X., Ye, J., Zhang, D., Xie, R., Bogale, R. F., Sun, Y., ... & Ning, G. (2014). Silver carboxylate metal–organic frameworks with highly antibacterial activity and biocompatibility. *Journal of inorganic biochemistry*, 138, 114-121.
 34. Mercer, D. K., Torres, M. D., Duay, S. S., Lovie, E., Simpson, L., von Köckritz-Blickwede, M., ... & Angeles-Boza, A. M. (2020). Antimicrobial susceptibility testing of antimicrobial peptides to better predict efficacy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 326
 35. Moyano, A. J., Mas, C. R., Colque, C. A., & Smania, A. M. (2020). Dealing with biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*: In vitro evaluation of a novel aerosol formulation of silver sulfadiazine. *Burns*, 46(1), 128-135.
 36. Okdah, L., Le Page, S., Olaitan, A. O., Dubourg, G., Hadjadj, L., & Rolain, J. M. (2018). New therapy from old drugs: synergistic bactericidal activity of sulfadiazine with colistin against colistin-resistant bacteria, including plasmid-mediated colistin-resistant mcr-1 isolates. *International journal of antimicrobial agents*, 51(5), 775-783.
 37. Pandey, A., Dhas, N., Deshmukh, P., Caro, C., Patil, P., García-Martín, M. L., ... & Mutalik, S. (2020). Heterogeneous surface architected metal-organic frameworks for cancer therapy, imaging, and biosensing: A state-of-the-art review. *Coordination Chemistry Reviews*, 409, 213212.
 38. Patra, J. K., Das, G., Fraceto, L. F., Campos, E. V. R., del Pilar Rodriguez-Torres, M., Acosta-Torres, L. S., ... & Shin, H. S. (2018). *Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects*. *Journal of nanobiotechnology*, 16(1), 1-33.
 39. Pettinari, C., Marchetti, F., Mosca, N., Tosi, G., & Drozdov, A. (2017). Application of metal–organic frameworks. *Polymer International*, 66(6), 731-744.
 40. Pokala, R. V., Kumari, K. U. S. U. M. A., & Bollikola, H. B. (2018). UV spectrophotometry method development and validation of sulfadiazine and

- trimethoprim in combined dosage form. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 10(1), 103-107.
41. Public Health England. (2020). Identification of *Staphylococcus* species, *Micrococcus* species and *Rothia* species. UK Standards for Microbiology Investigations. ID 07 Issue 4, 1-26.
 42. Public Health England. (2015). Identification of *Shigella* species. UK Standards for Microbiology Investigations. ID 20 Issue 3, 1-22.
 43. Public Health England. (2015). Identification of *Enterobacteriaceae*. UK Standards for Microbiology Investigations. ID 16 Issue 4, 1-34.
 44. Public Health England. (2015). Identification of *Salmonella* species. UK Standards for Microbiology Investigations. ID 24 Issue 3, 1-23.
 45. Raptopoulou, C. P. (2021). Metal-Organic Frameworks: Synthetic Methods and Potential Applications. *Materials*, 14(2), 310.
 46. Rasheed, T., Rizwan, K., Bilal, M., & Iqbal, H. (2020). Metal-organic framework-based engineered materials—fundamentals and applications. *Molecules*, 25(7), 1598.
 47. Restrepo, J., Serroukh, Z., Santiago-Morales, J., Aguado, S., GómezSal, P., Mosquera, M. E. G., & Rosal, R. (2017). An antibacterial Zn-MOF with hydrazinebenzoate linkers. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2017(3), 574–580.
 48. Riedel, S., Hobden, J., Miller, S., Morse, S., Mietzner, T., Defrick, B., Mitchell, T., Sakanari, J., Hotez, T., Mejia, R. (2020). Jawetz, Melnick & Adelberg. *Microbiología Médica*, 20e, McGraw-Hill.
 49. Ryan, K., Ray C. (2017). Sherris. *Microbiología Médica*, 6e, McGrawHill.
 50. Samanidou, V. F., & Deliyanni, E. A. (2020). Metal Organic Frameworks: Synthesis and Application.
 51. Saeed, T., Naeem, A., Din, I. U., Alotaibi, M. A., Alharthi, A. I., Khan, I. W., ... & Malik, T. (2020). Structure, nomenclature and viable synthesis of micro/nanoscale metal organic frameworks and their remarkable applications in adsorption of organic pollutants. *Microchemical Journal*, 105579.
 52. Sharanyakanth, P. S., & Mahendran, R. (2020). Synthesis of metal-organic frameworks (MOFs) and its application in food packaging: A critical review. *Trends in Food Science & Technology*.
 53. Shen, M., Forghani, F., Kong, X., Liu, D., Ye, X., Chen, S., & Ding, T. (2020). Antibacterial applications of metal–organic frameworks and their composites. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19(4), 1397-1419.
 54. Sheta, S. M., El-Sheikh, S. M., & Abd-Elzaher, M. M. (2018). Simple synthesis of novel copper metal-organic framework nanoparticles: Biosensing and biological applications. *Dalton Transactions*, 47(14), 4847–4855.
 55. Soni, S., Bajpai, P. K., & Arora, C. (2021). A review on metal-organic framework: synthesis, properties and application. *Characterization and Application of Nanomaterials*, 3(2).

56. Tamames-Tabar, C., Imbuluzqueta, E., Guillou, N., Serre, C., Miller, S. R., Elkaïm, E., ... & Blanco-Prieto, M. J. (2015). A Zn azelate MOF: combining antibacterial effect. *CrystEngComm*, 17(2), 456-462.
57. Tailor, S. M., & Patel, U. H. (2017). Nickel (II) complex of 4-amino-N-(2-pyrimidinyl) benzenesulfonamide: Synthesis, spectroscopic characterization, antimicrobial activity, crystal structure, and Hirshfeld surface analysis. *Inorganic and Nano-Metal Chemistry*, 47(2), 234-243.
58. Tibbetts, I., & Kostakis, G. E. (2020). Recent bio-advances in metal-organic frameworks. *Molecules*, 25(6), 1291.
59. Trucillo, P. (2021). Drug Carriers: Classification, Administration, Release Profiles, and Industrial Approach. *Processes*, 9(3), 470.
60. Ud Din, F., Aman, W., Ullah, I., Qureshi, O. S., Mustapha, O., Shafique, S., & Zeb, A. (2017). Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors. *International journal of nanomedicine*, 12, 7291.
61. Vardanyan, R., & Hruby, V. (2006). *Synthesis of essential drugs*. Elsevier.
62. Wyszogrodzka, G., Marszałek, B., Gil, B., & Dorożyński, P. (2016). Metal-organic frameworks: mechanisms of antibacterial action and potential applications. *Drug Discovery Today*, 21(6), 1009-1018.
63. Yang, J., & Yang, Y. W. (2020). Metal–organic frameworks for biomedical applications. *Small*, 16(10), 1906846.
64. Yang, Q., Xu, Q., & Jiang, H. L. (2017). Metal–organic frameworks meet metal nanoparticles: synergistic effect for enhanced catalysis. *Chemical society reviews*, 46(15), 4774-4808.
65. Yuan, S., Feng, L., Wang, K., Pang, J., Bosch, M., Lollar, C., ... & Zhou, H. C. (2018). Stable metal–organic frameworks: design, synthesis, and applications. *Advanced Materials*, 30(37), 1704303.
66. Zhang, X., Jiang, X., Yang, Q., Xu, Y., Wang, X., Wang, J., ... & Qu, K. (2020). Affordable automated phenotypic antibiotic susceptibility testing method based on a contactless conductometric sensor. *Scientific reports*, 10(1), 1-11.
67. Zhang, Y., Cui, L., Li, F., Shi, N., Li, C., Yu, X., ... & Kong, W. (2016). Design, fabrication and biomedical applications of zein-based nano/micro-carrier systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 513(1-2), 191-210
68. Zhou, J., Tian, G., Zeng, L., Song, X., & Bian, X. W. (2018). Nanoscaled Metal-Organic Frameworks for Biosensing, Imaging, and Cancer Therapy. *Advanced Healthcare Materials*, 7(10), 1800022.