



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
**Unidad Xochimilco**

## TITULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**COMPARACIÓN DE DOS FORMAS DE SUMINISTRO DE COBRE  
MEDIANTE LA ESTANDARIZACIÓN DE SUS PERFILES DE LIBERACIÓN *IN  
VITRO***

**Proyecto Genérico:** Obtención de materias primas, principios activos,  
medicamentos y productos biológicos.

**Etapa:** Diseño y desarrollo de formas farmacéuticas

**Licenciatura en Química farmacéutica Biológica**

**Alumna:** Hernández Pacheco Jennifer Paola

**Matricula:** 2163065210

**Vo. Bo De los asesores respecto a los contenidos académicos.**

---

Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda  
No. Eco.16190

---

Dr. Javier Águila Rosas  
No. Eco 43870

# Índice

<b>I. Introducción .....</b>	<b>4</b>
<b>II. Objetivos.....</b>	<b>5</b>
<b>III. Materiales.....</b>	<b>5</b>
3.1 Materiales.....	5
3.2 Reactivos.....	5
3.3 Equipos.....	6
<b>IV. Metodología.....</b>	<b>6</b>
4.1 Optimización de la obtención de la MOF-74(Cu).....	6
4.2 Método analítico para la cuantificación de cobre.....	7
4.3 Valoración del cobre total de los sistemas de entrega tipo MOF y coacervado de alginato .....	7
4.3.1 Carga total de cobre de la MOF-74(Cu).....	7
4.3.2 Carga total de cobre del coacervado de alginato .....	8
4.4 Perfiles de liberación de cobre mediante los sistemas de entrega tipo MOF y del coacervado de alginato .....	8
4.4.1 Perfil de liberación de la MOF-74(Cu).....	9
4.4.2 Perfil de liberación del coacervado de alginato .....	11
4.5 Obtención de las cinéticas de liberación mediante el programa DD- SOLVER .....	12
<b>V. Resultados, discusión y metas alcanzadas.....</b>	<b>13</b>
5.1 Optimización de la síntesis de la MOF-74(Cu) .....	13
5.2 Cuantificación de la carga total de cobre en los sistemas de entrega.....	13
5.2.1 Contenido total de cobre de la MOF-74(Cu).....	14
5.2.2 Contenido total de cobre del coacervado de alginato .....	14
5.3 Perfil de liberación de la MOF-74(Cu).....	15

5.4	Perfil de liberación del coacervado de alginato .....	17
5.5	Ajuste matemático para la determinación de las cinéticas de liberación.	19
<b>VI.</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>20</b>
<b>VII.</b>	<b>Perspectivas .....</b>	<b>21</b>
<b>VIII.</b>	<b>Referencias .....</b>	<b>21</b>

## I. Introducción

El cobre es un oligoelemento esencial para el ser humano, participa en la función de diversas reacciones enzimáticas como cofactor, además, interviene en procesos fisiológicos del Sistema Nervioso Central (SNC), por lo que su deficiencia puede causar alteraciones neurológicas y un desequilibrio en la homeóstasis de las personas (Kozlowsk *et al.*, 2009). El cobre es esencial para mantener una buena salud, sin embargo, la exposición a dosis altas puede ser perjudicial, por lo que, garantizar una entrega lenta y constante de este ion en medio fisiológico ha logrado grandes avances en los últimos años en la aplicación de ciertas enfermedades que presentan un déficit de este metal, abriendo nuevas líneas de investigación (Mochizuki *et al.*, 2020). Una vertiente con déficit de cobre son algunas enfermedades neurodegenerativas que se caracterizan por provocar un deterioro neurológico progresivo y que se acompaña de una disminución de la funcionalidad e independencia personal (Jordán, J. 2003; Carreres *et al.*, 2004).

Una potencial alternativa para el suministro de cobre, lo presentan las estructuras metal orgánicas (MOFs), una clase de materiales con forma cristalina ordenada, tamaño de poro modulable y una gran área superficial (Claudio *et al.*, 2021) algunas de las ventajas que ofrecen las MOFs son una alta capacidad de almacenamiento de fármacos asociada con su nanoestructura, aunado a su biocompatibilidad dependiente de la composición y la capacidad de regular la liberación de los agentes terapéuticos, potencializando la eficacia de los moléculas activas, así como un efecto prolongado de liberación y cierta estabilidad en un medio acuoso fisiológico (Zong *et al.*, 2022). Tomando en cuenta que el objetivo de los sistemas de liberación controlada es transportar y dirigir al fármaco al sitio específico de acción, presentar un control de liberación y una dosis óptima para disminuir los efectos secundarios con respecto a la administración convencional, es por lo que las MOF son una buena alternativa (Claudio, *et al.*, 2021) y entre ellas la MOF-74(Cu), la cual posiblemente puede liberar iones de cobre en medio fisiológico (Kim *et al.*, 2021). No obstante, los coacervados también han mostrado una alta funcionalidad como sistema acarreador, ya que están conformados por redes poliméricas que pueden ser estabilizadas por la sustitución de iones, como es el

caso de las redes poliméricas de alginato, y que están pueden ser estabilizadas por cationes de cobre inmersos en el polímero y que al destruirse la red quedarán disponibles en el medio fisiológico; aumentando su biodisponibilidad y su participación en procesos biológicos (Hecht, *et al.*, 2016).

Por lo que, en esta investigación, se comparó estos dos tipos de sistemas de liberación modificada como suministro de cobre mediante evaluaciones *in vitro*.

## II. Objetivos

- Optimizar la obtención de la estructura MOF-74(Cu) para obtener un sistema acarreador homogéneo en morfología y forma cristalina
- Cuantificar la carga total de cobre de la MOF-74(Cu) y del coacervado de alginato de cobre mediante espectroscopia de absorción atómica para realizar un posible ajuste de dosis de acuerdo con el % de cobre estructural
- Comparar la forma de entrega de cobre de la MOF-74(Cu) y del coacervado de alginato mediante perfiles de liberación *in vitro* en membrana de diálisis para determinar funcionalidad como sistema de entrega
- Obtener las cinéticas de liberación al realizar el ajuste a modelos matemáticos mediante el programa DD-Solver para determinar la forma de suministro de cobre

## III. Materiales

### 3.1 Materiales

Espátula, embudo, probetas, agitador magnético, gradillas, vasos de precipitado, vasos enchaquetados, manguera, tubos de centrifuga, filtros de 0.45 micras, matraz volumétrico, microtubos, viales, termómetro, jeringas de 5 mL, de 1 mL y membrana de diálisis *Spectrum Labs®*.

### 3.2 Reactivos

Agua grado Milli-Q®, fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico, cloruro de sodio, hidróxido de sodio (NaOH), ácido clorhídrico (HCl), ácido nítrico (HNO<sub>3</sub>), ácido fosfórico (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), cloruro de potasio (KCl), acetato de cobre (II) mono

hidrato  $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cu}\cdot\text{H}_2\text{O}$ , ácido 2,5 dihidroxitereftálico (DHTP) y citrato de sodio tribásico  $\text{Na}_3\text{C}_3\text{H}_5\text{O}(\text{COO})_3$ .

### **3.3 Equipos**

Balanza analítica Explorer Ohaus<sup>®</sup>, baño de agua con agitación Julabo SW22<sup>®</sup>, Equipo de difusión-celdas de Franz, centrífuga Science Med<sup>®</sup>, Espectrofotómetro de Absorción Atómica Perkin-Elmer<sup>®</sup> 3110, parrilla con agitación StableTemp<sup>®</sup>, potenciómetro Pinnacle<sup>®</sup>, recirculador Lauda Alpha-RA12<sup>®</sup> y estufa Blue M<sup>®</sup>.

## **IV. Metodología**

Todo el material empleado en cada sección de la metodología se le realizó un prelavado, el cual consistió en tiempos de inmersión del material en una solución de ácido nítrico al 2% y posteriormente se enjuagó con agua desionizada. Con el objetivo de eliminar residuos trazas de iones metálicos.

### **4.1 Optimización de la obtención de la MOF-74(Cu)**

La optimización de la estructura de cobre para la obtención de un sistema acarreador tipo Bio-MOF, se realizó a partir de una mezcla de dos soluciones realizadas por separado (Figura 1), la primera a partir de 0.2 g de ácido 2,5 dihidroxitereftálico (DHTP) en conjunto con 6.66 g de metanol y la segunda con 0.4 g de mono hidrato de acetato de cobre con 3.33 g de metanol.

Posteriormente se colocaron en agitación durante 20 minutos a temperatura ambiente. Al término de este tiempo, con una pipeta Pasteur se añadió lentamente la solución del metal al ligante manteniendo la agitación y se dejó durante 20 horas. La solución se colocó en tubos para centrifugar durante 10 minutos a 3000 rpm, posteriormente se hizo un lavado con 5 mL de metanol y se repitió este procedimiento 5 veces.

Finalmente, en un vial se almacenó la dispersión de la MOF en metanol y se sometió a una temperatura de 40°C durante 20 horas.



Figura 1. Esquema general de la síntesis de la MOF-74.

## 4.2 Método analítico para la cuantificación de cobre

La determinación del contenido total de cobre y del cobre liberado a partir de los sistemas de entrega, el de tipo MOF y del coacervado de alginato se realizó empleando un espectrofotómetro de absorción atómica Perkin-Elmer 3110® a una longitud de onda de 324.8 nm y equipado con un horno de grafito HGA-600 y un auto muestreador AS-60. La rampa de temperatura empleada en el análisis se describe en la Tabla 1.

Tabla 1. Condiciones empleadas en la rampa de temperatura.

Temperatura °C	Tiempo de rampa (s)	Tiempo de mantenimiento (s)
110	8	40
700	8	15
1900	0	3
2450	2	2

## 4.3 Valoración del cobre total de los sistemas de entrega tipo MOF y coacervado de alginato

### 4.3.1 Carga total de cobre de la MOF-74

A partir del material obtenido de la MOF-74(Cu) se realizó el siguiente procedimiento para cuantificar la carga total de cobre. Inicialmente en 6 viales se pesaron 2 mg de la MOF-74 y se añadieron 5 mL de una solución de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1M previamente preparada (Figura 2). Los viales se colocaron en agitación, los viales 1,2 y 3 se retiraron al transcurrir las 24 horas y los viales 4,5 y 6 se retiraron al transcurrir las 48 horas.

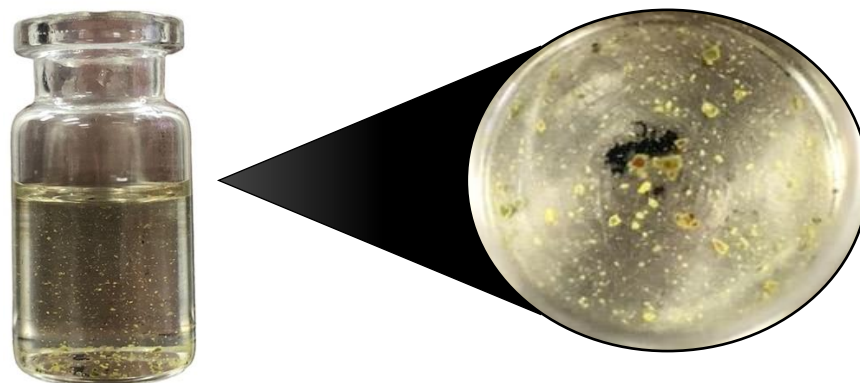


Figura 2. Ensayo de degradación de la MOF-74(Cu) con solución de  $H_3PO_4$  1 M para la cuantificación de la carga total de cobre.

#### 4.3.2 Carga total de cobre del coacervado de alginato

El coacervado de alginato (Figura 3) se obtuvo de un lote proveniente del laboratorio de Neuroquímica ubicado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.

En 3 viales se pesaron 10 mg del coacervado de alginato y se le añadieron 5 mL de una solución previamente preparada con citrato de sodio tribásico 1.5 % p/v. Los viales se introdujeron en un baño de agua con agitación previamente ajustado a 50°C y a 60 rpm durante 1 hora con 50 minutos.



Figura 3. Morfología del coacervado de alginato de cobre.

#### 4.4 Perfiles de liberación de cobre mediante los sistemas de entrega tipo MOF y del coacervado de alginato

La solución amortiguadora empleada en los perfiles de liberación a pH 1.2 y 7.4, se realiza conforme a la Farmacopea Mexicana 12<sup>a</sup> edición.



Para la toma de muestras del perfil del coacervado de alginato de cobre realizado en el baño de agua con agitación Julabo SW22® se utilizaron jeringas de insulina y filtros de tamaño de membrana de 0.45 micras, mientras que el perfil de la MOF-74(Cu) en la adaptación del equipo de difusión de celdas de Franz se emplearon jeringas estériles de 3mL y un filtro de membrana de 0.45 micras.

#### 4.4.1 Perfil de liberación de la MOF-74(Cu)

La primera metodología que se propuso para llevar a cabo el perfil de liberación de la MOF-74(Cu), fue la adaptación de un equipo de baño de agua a temperatura y agitación controlada. Por lo que, se colocaron 4 viales con 10 mg de la muestra dispersados en 10 mL de buffer a pH de 1.2 precalentado, se introdujeron en el equipo previamente ajustado a 30 rpm y a una temperatura de 37°C. Al transcurrir 5 minutos se decantó el buffer ácido y se añadieron 10 mL del buffer a pH 7.4 precalentado a 37°C (Figura 4), además se agregó un vial que contuviera solo buffer para ser la referencia o muestra control y posteriormente se introdujo nuevamente en el equipo. Al transcurrir 15 minutos se tomó la segunda muestra de 1 mL con reposición del medio fresco. La toma de muestra se realizó a transcurrir 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 12, 24 y 48 horas.

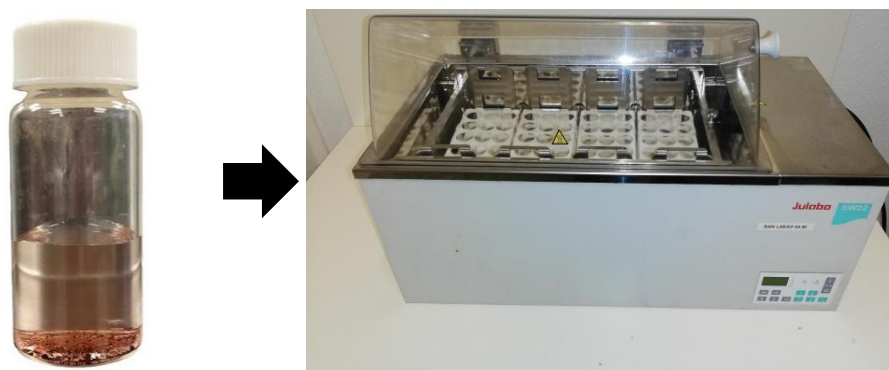


Figura 4. MOF-74(Cu) al inicio del perfil de liberación en el baño de agua con agitación.

La segunda metodología adaptada para realizar el perfil de liberación de la MOF-74(Cu) fue a través de la adaptación de un sistema de 4 vasos encaquetados con agitación controlada y flujo de agua (Figura 5) suministrada por un recirculador marca Lauda Alpha RA12® y que se ajustó a 39°C para brindar una temperatura a

37°C en el medio de contacto con la MOF-74(Cu). En los vasos enchaquetados se colocaron 50 mL de buffer a pH de 1.2 precalentado y se realizaron 4 repeticiones de perfil de liberación con membrana de diálisis, las cuales contenían 5 mg de la MOF-74(Cu) dispersadas en 750  $\mu$ L de buffer a pH 7.4. Al transcurrir 5 minutos se decantaron y se añadieron 100 mL de buffer a pH 6.8. Al transcurrir 15 minutos se tomó la segunda muestra de 0.6 mL. Se repitió el procedimiento a los 30 minutos, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 12, 24 y 48 horas.



**Figura 5. a) Esquema de la adaptación del sistema propuesto para el perfil de liberación de la MOF-74(Cu), b) Vaso enchaquetado con membrana y c) Membrana de diálisis con MOF-74(Cu) al inicio del perfil de liberación.**

La tercera propuesta para llevar a cabo el perfil de liberación de la MOF-74(Cu) fue a través de la adaptación del sistema de difusión denominado celdas de Franz (Figura 6). Para el cual se realizaron 4 repeticiones de la MOF contenida en membrana de diálisis, a partir de 2 mg de la MOF-74(Cu) y 750  $\mu$ L de buffer a pH 7.4. En las celdas se añadieron 8 mL del mismo buffer precalentado y por consiguiente se agregaron las membranas. Se realizó un muestreo de 0.5 mL con reposición de medio fresco a los tiempos de 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 12, y 24 horas.

Las muestras recopiladas en microtubos eppendorf® de todas las metodologías adaptadas para los perfiles de liberación de cobre se almacenaron en refrigeración hasta su análisis mediante la metodología propuesta en el apartado 4.2.

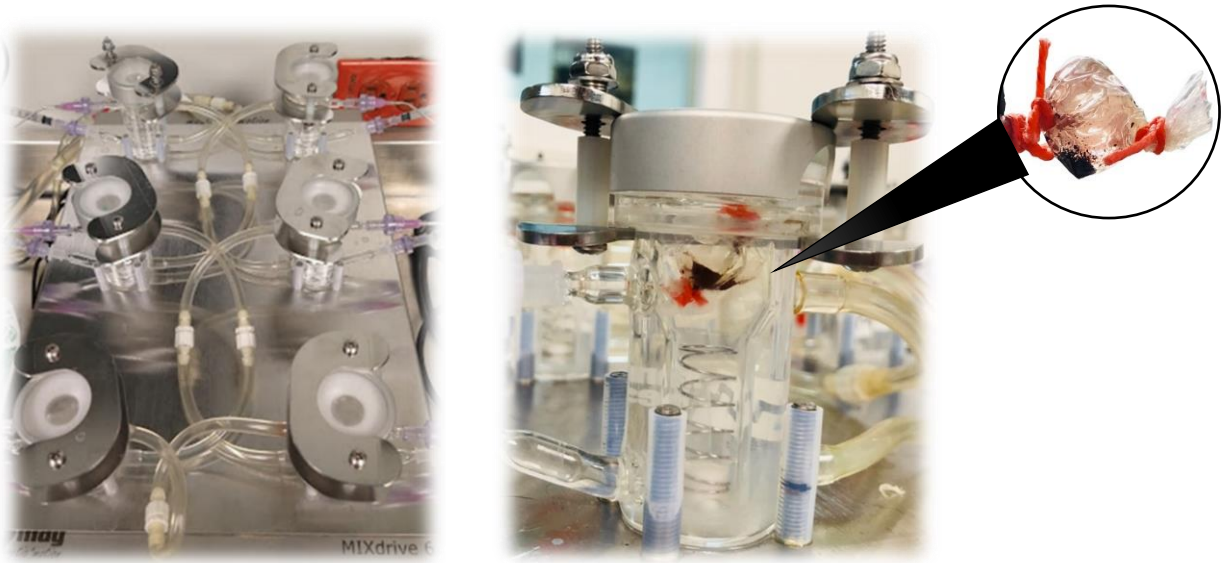


Figura 6. Sistema adaptado del equipo de difusión denominado celdas de Franz para el perfil de liberación de la MOF-74(Cu).

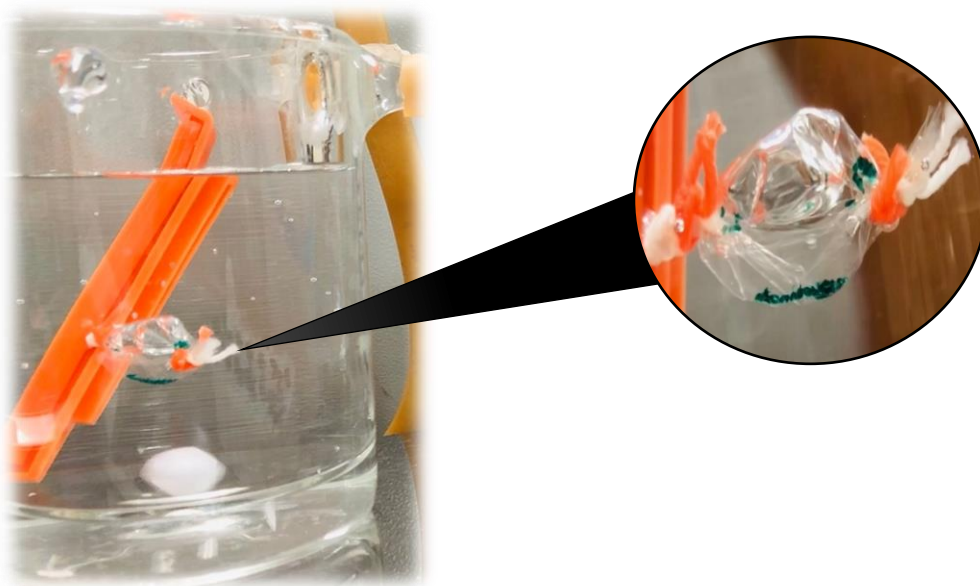
#### 4.4.2 Perfil de liberación del coacervado de alginato de cobre

Las metodologías propuestas para los perfiles de liberación del coacervado de alginato de cobre son las mismas técnicas adaptadas con las que se evaluó la MOF-74(Cu). Por lo que la primera técnica adaptada realizada en el equipo de baño de agua a temperatura y agitación controlada se realizó con una “n” igual a 4 repeticiones. La diferencia para la evaluación de este sistema de entrega es la cantidad de muestra empleada, por lo que se colocaron 25 mg de coacervado dispersado en 10 mL de buffer ácido y posterior a 5 min se empleó buffer a pH 7.4. Mientras que en la segunda metodología adaptada como fue los vasos enchaquetados con agitación y flujo de agua suministrado por un recirculador (Figura 7) para mantener la temperatura, la “n” empleada igualmente fue de 4 membranas de diálisis con coacervado de alginato de cobre, las cuales contenían 10 mg de la muestra en 750  $\mu$ L de buffer a pH 7.4.

En ambas metodologías se respetaron los tiempos de muestreo y volumen de muestreo con reposición de medio para el caso de la primera metodología y sin reposición para la segunda metodología adaptada.

De igual forma, las muestras recopiladas en microtubos eppendorf® de las dos metodologías adaptadas para los perfiles de liberación de cobre liberado desde el

coacervado se almacenaron en refrigeración hasta su análisis mediante la metodología propuesta en el apartado 4.2.



**Figura 7. Sistema propuesto para la evaluación de los perfiles de liberación de cobre mediante el coacervado de alginato.**

#### **4.5. Obtención de las cinéticas de liberación mediante el programa DD-SOLVER**

El programa matemático DD-Solver se empleó para obtener las cinéticas de liberación a partir de las repeticiones de los perfiles de liberación y determinar su ajuste a un modelado matemático de regresión lineal, de acuerdo con el valor de  $R^2$  obtenido. Esto para proponer un mecanismo de liberación de cobre desde el sistema tipo MOF o a través del coacervado de alginato.

## V. Resultados, discusión y metas alcanzadas

### 5.1 Optimización de la síntesis de la MOF-74(Cu)

Las condiciones de síntesis propuestas y empleadas fueron las adecuadas para la obtención del sistema de entrega de cobre tipo Bio-MOF. En la figura 8.a se muestra una dispersión color rojo escarlata característico en la formación cristalina de la MOF-74(Cu), después de 20 horas en agitación constante y temperatura ambiente. Mientras que en la figura 8b se puede observar el material obtenido después de secar el material para eliminar por completo el disolvente empleado (metanol).

A partir de este resultado se cumplió con el **objetivo 1** al tener una reproducibilidad de la síntesis (n=10).

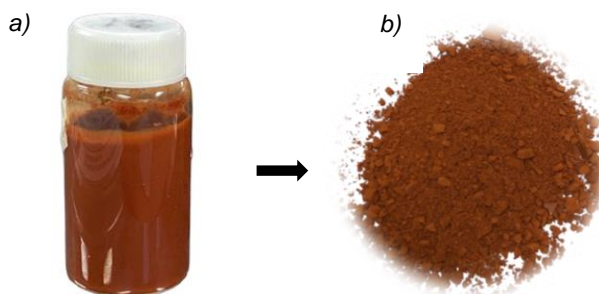


Figura 8. a) Dispersión de la MOF-74(Cu) y b) Material libre de disolvente.

### 5.2 Cuantificación de la carga total de cobre en los sistemas de entrega

Las condiciones de análisis propuestas y empleadas para la cuantificación de cobre a través de espectrometría de absorción atómica (AA) fueron las adecuadas para interpolar mediante una curva de calibración elaborado entre un intervalo de concentración de 2 a 45 ppb (Figura 9) y así cuantificar a través de diluciones si fuera el caso, las muestras de carga total del sistema de entrega de cobre tipo Bio-MOF y del coacervado de alginato.

Cabe resaltar que el método también fue empleado para las muestras obtenidas en los perfiles de liberación de cobre a partir de la MOF-74(Cu) y del coacervado de alginato.

Correlation Coef.: 0.999909 Slope: 0.00407 Intercept: -0.00118

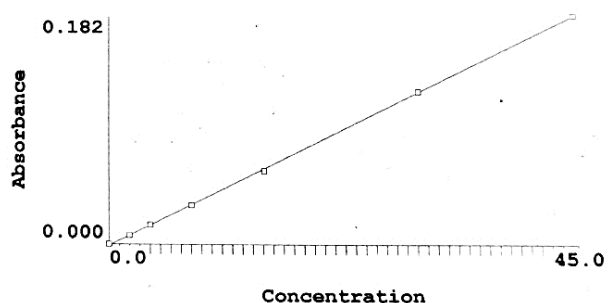


Figura 9. Curva de calibración que brinda el equipo de AA para la cuantificación de cobre. El equipo reporta datos como  $R^2$ , pendiente e intercepto.

### 5.2.1 Contenido total de cobre en la MOF-74(Cu)

Mediante la interpolación de la muestra después del tratamiento en medio ácido al que se sometió la MOF, se pudo determinar que tiene un 29.8 % de cobre (%p/p) con respecto a la masa de la MOF y no hay diferencias entre el tiempo empleado para la degradación de la MOF. En la figura 10 se muestra como la MOF-74(Cu) se degradó y por lo tanto se observa una solución turbia y verde-amarillenta después de 24 y 48 horas.



Figura 10. Muestra de MOF-74(Cu) al término de la prueba de degradación ácida.

### 5.2.2 Contenido total de cobre en el coacervado de alginato

El resultado de la degradación del coacervado de alginato después de someterlo a un tratamiento con citrato de sodio tribásico, fue un total de 12.76 % de cobre (%p/p) con respecto al peso total del coacervado. En la figura 11.a se muestra un ligero color azul dado por la disolución del coacervado de alginato a estar en contacto con citrato de sodio tribásico con agitación y temperatura controlada,

mientras que en el inciso b) se muestra un líquido turbio e incoloro de la prueba de degradación acida ( $H_3PO_4$ ) con agitación constante, sin embargo, en esta prueba no hubo repetibilidad y no fue viable este método de degradación para el coacervado.

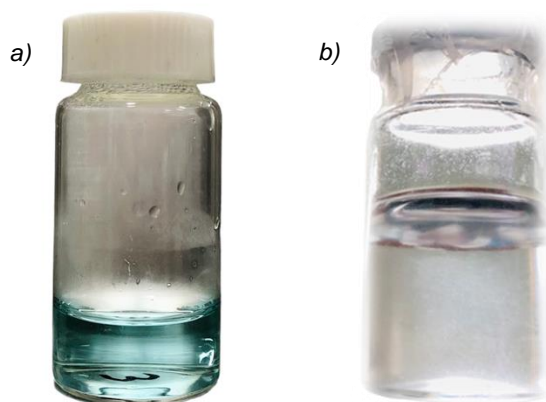
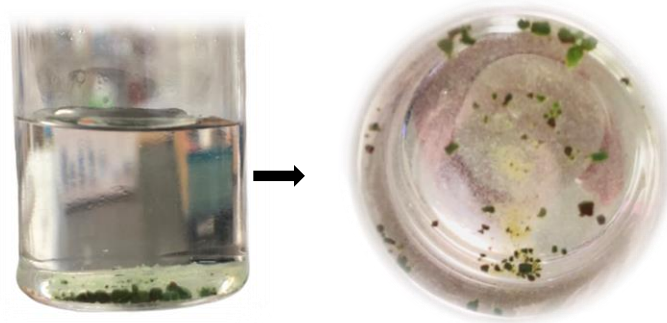


Figura 11. Viales contenedores de las cargas totales del coacervado de alginato

A partir de estos resultados se cumplió con el **objetivo 2**, y así tener datos de cual es la concentración de cobre contenido en cada uno de los sistemas de entrega de cobre evaluados.

### 5.3 Perfil de liberación de la MOF-74(Cu)

En el primer método adaptado como fue un equipo empleado para pruebas de estabilidad y que es un baño de agua con agitación y temperatura controlada, solo se logró observar una humectación parcial del material. En la figura 12 muestra este efecto y los gránulos grandes del material por lo que a pesar del cambio de color de rojo escarlata a verdoso, no se logró tener repetibilidad inter-muestra, por lo tanto, las concentraciones obtenidas demostraron demasiada variabilidad. Lo que hace que este método no sea idóneo para realizar el perfil de liberación de cobre a partir de la MOF-74(Cu).



**Figura 12. Vial contenedor del perfil de liberación de la MOF-74 en el baño con agitación.**

Por otro lado el segundo método adaptado que fueron los vasos enchaquetados con flujo de agua suministrada por un recirculador para controlar la temperatura, mostró igualmente una alta variabilidad entre las repeticiones de las muestras analizadas de la MOF-74(Cu) contenida en una membrana de diálisis, en la figura 13 se observa el cambio de color de rojo escarlata a verdoso pero con poca difusión desde el interior de la membrana hacia el medio de liberación. Se propone que ocurrió esto debido a un mal control de la velocidad de agitación y a una evaporación parcial del medio por no existir en los vasos un cierre hermético. Además de contaminación de aire que probablemente contenga trazas de cobre. Por lo tanto, este método tampoco fue idónea para monitorear la liberación de cobre desde la MOF.



**Figura 13. Muestra de la MOF-74(Cu) en la membrana de diálisis después de perfil de liberación en vaso enchaquetado con flujo de agua a temperatura constante.**

Finalmente, el último método adaptado mediante el equipo de difusión de celdas de Franz, con el cual se logró tener una repetibilidad en la metodología y se tuvo una variabilidad moderada, logrando así monitorear la liberación de cobre desde la



MOF-74(Cu). En la figura 14 se observa la media de los perfiles de liberación *in vitro* de cobre (n=4) y las barras nos indican la desviación estándar calculada para tiempo evaluado.

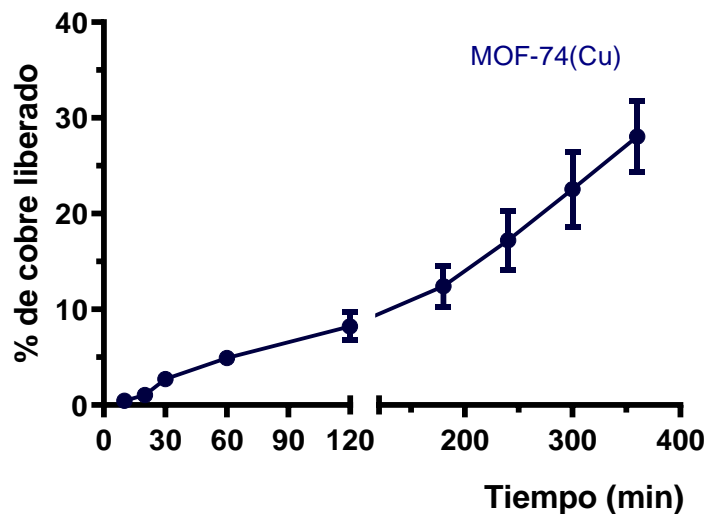


Figura 14. Perfil de liberación de cobre a partir de la MOF-74(Cu). Cada punto es la media de cada tiempo evaluado y las barras nos indican la desviación estándar.

#### 5.4 Perfil de liberación de cobre a partir del coacervado de alginato

Los perfiles de liberación de cobre del sistema tipo coacervado de alginato, se pudo monitorear en la primera metodología adaptada, el cual es el equipo de prueba de estabildades y que consiste en un baño de agua con agitación y temperatura controlada. En la figura 15 se muestra el residuo azul después de liberación de cobre a partir de la degradación del coacervado de alginato con morfología de gota.

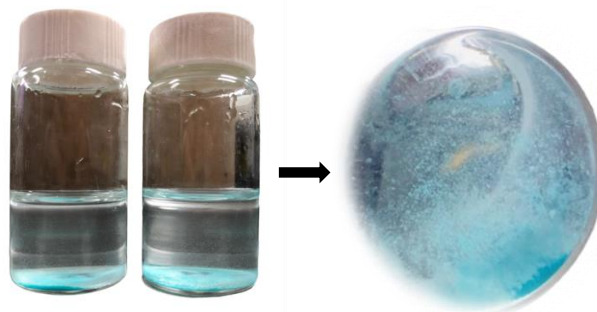


Figura 15. Coacervado de alginato de cobre en el baño de agua con agitación.

En la figura 16 se muestran los perfiles de liberación de cobre a partir de las concentraciones obtenidas por espectrometría de absorción atómica en donde se observa una liberación lenta y paulatina hasta las 12 h.

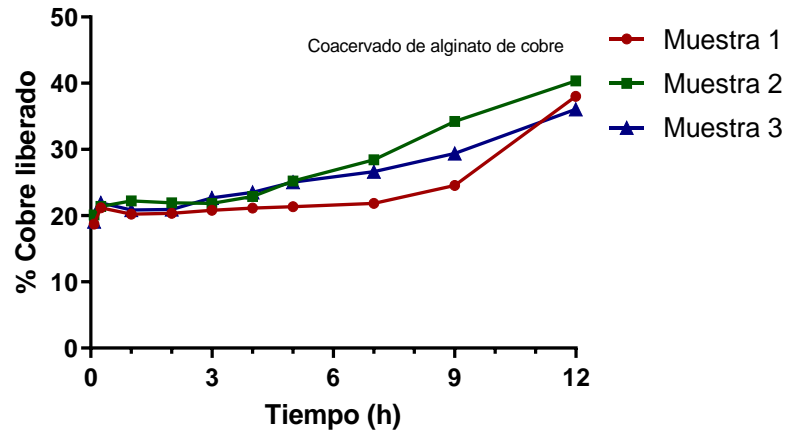


Figura 16. Perfiles de liberación de cobre a partir del coacervado de alginato de cobre.

A partir de los datos obtenidos se obtuvo la media y la desviación estándar que se muestran en la figura 17. Se puede observar una liberación máxima del 38.14 % de cobre a las 12 h desde el coacervado de alginato de cobre.

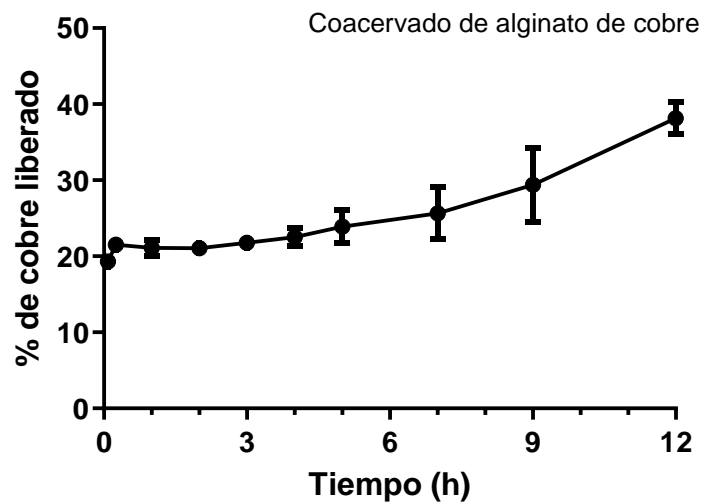


Figura 17. Perfil de liberación de cobre a partir del coacervado de alginato de cobre. Cada punto representa la media de cada tiempo evaluado y las barras nos indican la desviación estándar.

Por otro, a partir de la metodología adaptada para realizar el perfil de liberación del coacervado de alginato en los vasos enchaquetados con flujo de agua suministrado por un recirculador, no se obtuvieron datos confiables por su alta variabilidad intramuestra. En la figura 18 se observa la degradación parcial y la deficiente liberación de cobre del coacervado, solo se observa una cantidad mínima de residuo azul al término del perfil. Con estos resultados se cumple el objetivo 3.



Figura 18. Coacervado de alginato de cobre en la membrana de diálisis al término del perfil de liberación.

#### 5.4 Ajuste matemático para la determinación de las cinéticas de liberación

Mediante el programa DD-Solver se procesaron los datos de los perfiles de liberación de cobre tanto de la MOF-74(Cu), así como del coacervado de alginato de cobre, en la tabla 2 se muestran los valores de  $R^2$  obtenidos mediante el ajuste matemático de cada modelado. Y se alcanzó el objetivo 4, cumpliendo con la meta establecida

Muestra	Modelo						
	Orden cero	Primer orden	Higuchi	Korsmeyer-Peppas*	Hixson-Crowell	Weibull**	
MOF-74(Cu)	0.9947	0.9872	0.8352	0.9962	n =1.089	0.9901	0.9958 $\beta = 1.422$
Alginato (Cu)	0.9415	0.9119	0.8481	0.7250	n =0.120	0.9221	0.9518 $\beta = 0.188$

\* n es el exponente de difusión en el modelo de Peppas-Korsmeyer. \*\* $\beta$  es el factor de forma en el modelo de Weibull

La MOF se ajusta un modelo de orden cero, en este modelo cinético, la liberación es independiente de la concentración del metal. Sin embargo, podemos ver que también se ajusta al modelo cinético de Weibull, el cual toma en cuenta valor de  $\beta$  y que caracteriza la forma de la curva de liberación. El modelo de Weibull

es un modelo empírico que describe liberaciones inmediatas así como prolongadas, el valor del exponente  $\beta$  es un indicador importante relacionado con el mecanismo de liberación del metal a través del sistema ya que nos indica la liberación del cobre a partir de la MOF-74(Cu) está mediada por difusión no fickiana y esto se debe a la degradación superficial de la estructura de MOF-74(Cu) (Dash *et al.* Alabama). Además, esto es confirmado por el valor de “n” del modelo cinético de Korsmeyer-Peppas, que indica un valor mayor a 1 y también corresponde a una difusión no fickiana, sugiriendo un mecanismo de hinchamiento y relajación de las cadenas poliméricas por parte de la MOF.

Por otro, el coacervado se ajusta también al modelo cinético de orden cero y que al igual que la MOF, la liberación es independiente de la concentración del metal. No obstante, el valor de n es menor a 0.5 por lo que sugiere un mecanismo de difusión causi fickiana debido a que denota un valor bajo (0.12), por lo que puede estar condicionado por el tamaño de partícula o condicionado por las redes poliméricas. Esto se comprueba con el valor de  $\beta$  como factor de forma en el modelo de Weibull que también tiene un mejor ajuste y afirma un valor bajo (0.188), indicando un mecanismo de difusión causi fickiana.

## **VI. Conclusiones**

El seguimiento de la liberación de cobre a partir de dos estructuras de entrega de este metal, como el sistema Bio-MOF y el sistema de coacervado de alginato de cobre, presenta un reto importante debido a que el metal constituye a la estructura del material poroso y que se tiene que degradar para que se libere el metal, como es el caso de la MOF, mientras que en el caso del coacervado tiene que ser sustituido en la red polimérica formada por la unión del alginato. Esto nos da oportunidad a través de las cinéticas de liberación verificar que son mecanismos de liberación diferentes que se presentan en cada sistema acarreador. Por otro lado, la valoración es afectada por factores de contaminación de cobre en trazas presentes en el ambiente y en el material, por lo que las condiciones de limpieza en cada método adaptado para su liberación deben ser condiciones herméticas y controladas.

## VII. Perspectivas

Este estudio de comparación de dos formas de suministro de cobre toma importancia al presentarse el mecanismo de liberación, ya que pueden ser empleados en diversas aplicaciones biológicas en donde se presente un déficit en la concentración de este metal y por lo tanto esté alterado la homeóstasis, así como procesos fisiológicos.

## VII. Referencias

- Carreres, M., Falguera, N. & Garreta, R. (2004). Enfermedades neurodegenerativas. *Elsevier*, 38, 318-324.
- Claudio, J., Cano, L., Flores, T. & Cabrera, D. (2021). Estructuras metal-orgánicas (MOFs) nanoestructuradas para la liberación controlada de fármacos. *Scielo*, 14, 1-22.
- Dash, S., Murthy, P. N., Nath, L., & Chowdhury, P. (2010). Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta poloniae pharmaceutica*, 67(3), 217–223
- Dusek, P., Roos, P. M., Litwin, T., Schneider, S. A., Flaten, T. P., & Aaseth, J. (2015). The neurotoxicity of iron, copper and manganese in Parkinson's and Wilson's diseases. *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 31, 193–203.
- Hecht, H., Srebnik, S., 2016. Structural Characterization of Sodium Alginate and Calcium Alginate. *Biomacromolecules* 17, 2160–2167.
- Jordan, J. (2003). Avances en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. *Elsevier*, 22, 102-111.
- Kim, H., & Hong, C. S. (2021). MOF-74-type frameworks: Tunable pore environment and functionality through metal and ligand modification. *CrystEngComm*, 23(6), 1377-1387.
- Kozłowski, H., Janicka-Kłos, A., Brasun, J., Gaggelli, E., Valensin, D., Valensin, G., 2009. Copper, iron, and zinc ions homeostasis and their role in neurodegenerative disorders (metal uptake, transport, distribution and regulation). *Coord. Chem. Rev.* 253, 2665–2685.
- Mochizuki, H., Choong, C.J., Baba, K., 2020. Parkinson's disease and iron. *J. Neural Transm.* 127, 181–187.
- Zong, Z., Tian, G., Wang, J., Fan, C., Yang, F., & Guo, F. (2022). Recent Advances in Metal–Organic–Framework–Based Nanocarriers for Controllable Drug Delivery and Release. *Pharmaceutics*, 14(12), 2790.