

Sare metal-organikoetan oinarritutako farmakoen liberazio-sistemak: biomolekulak atxikitze funtzionalizazio-estrategiak

(Metal-Organic Framework-based drug delivery systems: biomolecules' incorporation functionalization strategies)

Leire Celaya Azcoaga^{1,2*}, Arkaitz Fidalgo-Marijuan¹, Roberto Fernández de Luis¹

¹ BCMaterials, Basque Center for Materials, Applications and Nanostructures.
UPV/EHUko Zientzia Parkea, Leioa

² Kimika Organikoa eta Ezorganikoa saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea,
Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)

LABURPENA: Sare metal-organikoetan (MOF, metal-organic framework, ingelesez) oinarritutako farmakoen liberazio kontrolaturako erabiltzen diren sistemak (DDS, drug delivery system, ingelesez) orain arte erabilitako sistema tradizionalak aurkeztzen dituzten mugak gainditzeko gai dira. Izan ere, haien izaera hibridoa dela eta, bai sistema ez-organiko bai organiko tradizionalak aurkeztzen dituzten abantailak batzeko gai dira, eta haien desabantailak murrizten dituzte. Lan honetan, DDSak sortzeko kontuan hartu beharreko ezaugarriak azaldu eta gero, MOF sareek DDS gisa erabiltzeko aurkeztzen dituzten ezaugarri nabarmenenak aipatuko dira. Azkenik, MOF egituretan biomolekulen atxikipen eta/edo askapen kontrolatua lortzeko erabiltzen diren bost funtzionalizazio-estrategia nagusiak aztertuko dira.

HITZ GAKOAK: sare metal-organikoak, farmakoen liberazio sistemak, liberazio zuzendua, funtzionalizazioa, biomaterialak.

ABSTRACT: Drug delivery systems (DDSs) based on metal-organic frameworks (MOFs) overcome the limits shown by conventionally used drug delivery systems. Due to their hybrid inorganic-organic nature, MOFs are able to combine the advantages shown by inorganic and organic based conventional DDSs, while minimising their drawbacks. In this work, after explaining the general characteristics that DDS systems must fulfil, the key properties of MOFs for their use as DDSs are discussed. More specifically, the five most used functionalization strategies to achieve a controlled incorporation and/or release of biomolecules within MOF structures will be explained.

KEYWORDS: metal-organic frameworks, drug delivery systems, targeted delivery, functionalization, biomaterials.

* **Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** Leire Celaya Azcoaga. Kimika Ez-organikoa Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU) eta BCMaterials (Basque Center for Materials, Applications and Nanostructures), UPV/EHUko Zientzia Parkea, Barrio Sarriena, z/g (48940 Leioa, Bizkaia). – leire.celaya@bcmaterials.net – <https://orcid.org/0000-0003-2943-530X>

Nola aipatu / How to cite: Celaya Azcoaga, Leire; Fidalgo-Marijuan, Arkaitz; Fernández de Luis, Roberto (2022). «Sare metal-organikoetan oinarritutako farmakoen liberazio-sistemak: biomolekulak atxikitze funtzionalizazio-estrategiak». *Ekaia*, 42, 2022, 227-239. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.22809>).

Jasotze-data: 2021, maiatzak 14; Onartze-data: 2021, uztailak 29.

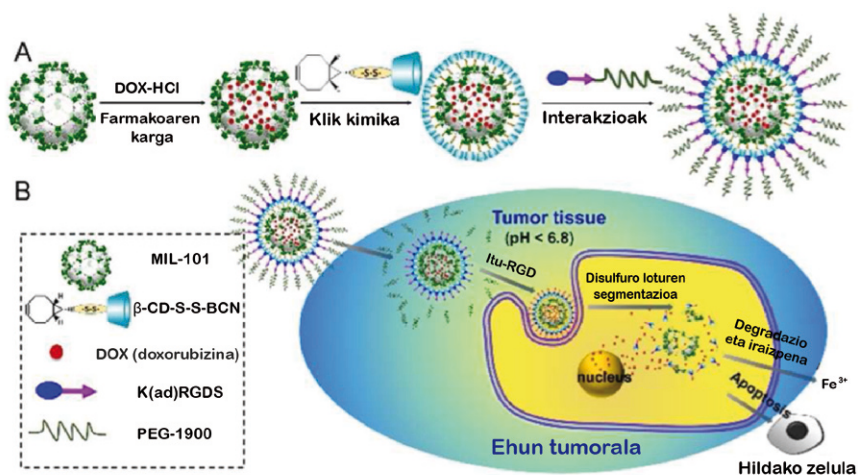
ISSN 0214-9001 - eISSN 2444-3255 / © 2022 UPV/EHU



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-LanEratorririkGabe 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

1. SARRERA

Farmakoen liberazio-sistema (DDS, *Drug delivery systems*, ingelesez) deritzo gorputzean funtzio farmazeutikoak dituen molekula edo molekula multzo bat kudeatzeko prozesua ahalbidetzen duen gailuari. DDS baten helburua efektu terapeutiko bat lortzea da, farmakoaren liberazio-denbora, tasa eta askapen-gune zehatza kontrolatzen duen bitartean. DDSak bere funtzioak ahalik eta modu eraginkorrean aurrera eraman ahal izateko, i) gorputzean sartu behar dira, efektu kontrajarririk eragin gabe, ii) botika askatu beharreko gunera heldu behar dira; iii) zelula barnean sartzeko gai ez badira, errezeptore espezifikoekin edo zelula kanpoko matrizearekin interaktuatu behar dute, iv) atxikitako molekula modu kontrolatuan askatu behar dute, ahal bada, kanpo estimulu baten bidez, eta, bukatzeko, v) metabolizatu behar diren oinarritzko osagaietan banatuak izan behar dira, berriz ere efektu kontrajarririk eragin gabe (1. irudia) [1].



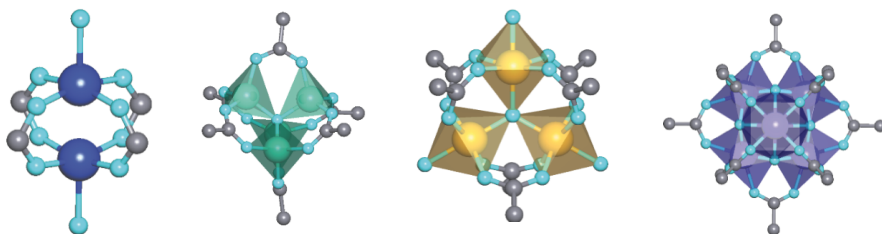
1. irudia. (A) Farmakoaren atxikipena eta modifikazio post-sintetikoa (PSM) eta (B) Bideratutako farmakoen liberazioa eta MOFetan oinarritutako DDSaren barne-ratze- eta askapen-prozedura [2].

Historian zehar, gehien erabilitako DDSa pilula-sistema izan da. Pilula-ren bereganaketa edo administrazioa oso erraz ulertzen den arren, baliteke sistema mota hau zenbait botikaren askapenerako egokiena ez izatea eraginkortasunaren ikuspegitik. Adibidez, sistema mota hau ez da erabilgarria bere funtzio gunera heldu baino lehenago sabelean degradatzen diren farmakoentzat (adibidez, insulina) [3]. Nahiz eta bestelako DDSak garatuak izan diren, gehienek izaera erabat ez-organikoa edo organikoa azaltzen

dute, eta horrek zenbait eragozpen ditu. Esate baterako, izaera ez-organikoetan oinarritutako DDSek botikek xurgatzeko ahalmen gutxi izan ohi dute; organikoek, berriz, askapen-joera bortitzak aurkezten dituzte [4-7]. Hori dela eta, artikulu honetan sare metal-organiko (MOF, *Metal-organic framework* ingelesez) izenez ezagutzen diren material hibridoak aurkezten dira DDS sistemak garatzeko hautagai gisa.

2. SARE METAL-ORGANIKOAK

MOFak koordinazio-sare hibrido inorganiko-organiko porotsuak dira, nodo ez-organikoen eta estekatzaile organikoen arteko koordinazio-loturez dimentsio batean edota 2 edo 3 dimentsiotan hedatzen direnak (2. irudia) [8]. Haien izaera hibridoa dela eta, sare hauek DDSak sortzeko erabili dira, zeren balia baitaitezke bai material ez-organikoen propietatez (funtzio-aniztasuna, egitura egonkor eta iraunkorrak) zein organikoen propietatez (biobateragarritasuna eta biodegradagarritasuna). Horrez gain, MOFen jatorrizko unitateek egitura mikroporotsu zein mesoporotsu ordenatuak garatzeko gai direnez, haien egitura hibridoek eskaintzen dituzten abantailak moldagarria den porositatearekin konbina daitezke, hots, poroen zabaltze, dimentsionaltasun eta interkonektibitatea modula daitezke farmakoen liberazio-aplikazioari ahalik eta erantzun onena eman ahal izateko.



2. irudia. MOFen eraikuntza-unitate ez-organikoen arketipikoak. Egileek egin dako irudia.

Diseinatutako sistemek sistema biologikoen faseartean interaktuatu behar dutela kontuan hartuta, hauek zenbait ezaugarri bete beharko lituzkete; hortaz, ondoren zerrendatuta agertzen dira MOFak DDS gisa erabiltzeko kontuan hartu beharreko ezinbesteko ezaugarriak [1, 6].

- MOF materialetan oinarritutako DDSak maila desberdinetan **toxikotasun eza** erakusten duten konposatu **biobateragarri/biodegradagarri** osatuak izan behar dira. Horrek, barnean hartzen ditu bai MOFak sortzeko erabiltzen diren eraikitze-unitateak (esate baterako,

ioi ez-organikoak, estekatzaile organikoak, disolbatzaileak...) zein MOFei propietate espezifikoak eskaintzen dieten barne/gainazal funtzionalizazio taldeak.

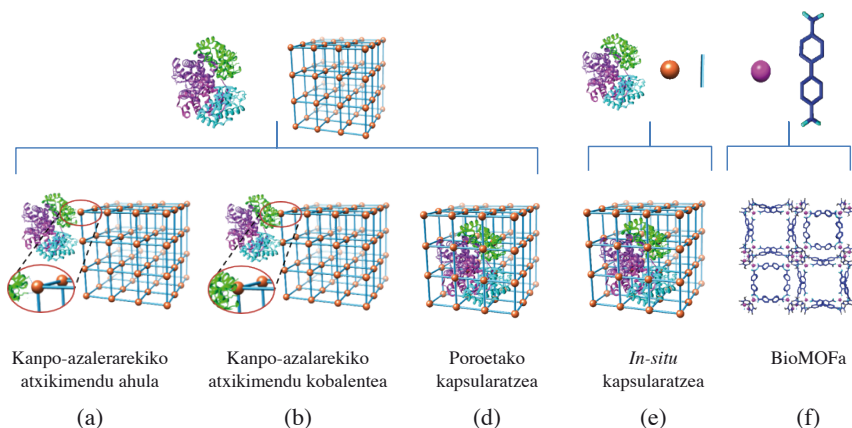
- Materialak farmakoa askatu beharreko tokira/organora heltzeko beharrezko **egonkortasun kimikoa** izan behar du **ingurune biologikoan** [9].
- **Immunogenizitate eza** erakutsi behar dute, hau da, erantzun immunologiko bat sor dezaketen materialen erabilpena saihestu behar da.
- **Farmako/biomolekula-atxikipen ahalmen handia** izan behar dute. Behar espezifiko hau MOFen azalerarekin erlazionatuta dagoen arren, ez da ezaugarri hau kudeatzen duen parametro bakarra. Izatez, **MOFen egitura eta adsorbatu nahi diren biomolekulen arteko interakzioek** garrantzi handikoak dira MOFen baitan molekulen egonkortasuna ziurtatzeko eta ondorengo askapen-zinetika modulatzeko ere.
- Dosi-efizientzia onena lortzeko, **atxikitako molekulen askapen-mekanismoak kontrolagarria** izan beharko luke; askapen horrek, ahal izatekotan, kanpo-estimulu batek eragindakoa izan behar luke. Horretarako, hainbat abiarazle molekular zein fisiko atxikiak izan dira MOF egituren baitan, pH-ari, magnetismoari, ioi kontzentrazioari, presioari, argiari, eta abarri. erantzungai diren MOF sareak sortuz [10].
- Horrez gain, idealki, industrializatu ahal izateko, aplikazio honetarako aukeratutako MOFek sintesi erraza, tinkoa eta errepikakorra erakutsi beharko lukete.

Esandako guztia kontuan hartuta, MOF materialek DDS gisa erabili ahal izateko, hauek molekula bioaktiboekin funtzionalizatzeko jarraitzen diren estrategiak azalduko dira.

3. BIOMOLEKULAK MOF SAREETAN ATXIKITZEKO ESTRATEGIAK

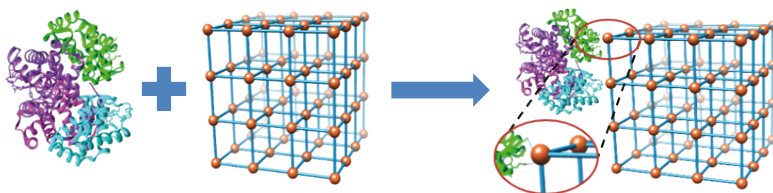
Bost dira MOFetan askatu nahi diren molekula bioaktiboak atxikitze erabiltzen diren bide nagusiak (3. irudia):

1. Kanpo-azalerarekiko atxikimendua.
2. Kanpo-azalerarekiko atxikimendu kobalentea.
3. Poroetako kapsularatzea.
4. Molekulen *in-situ* kapsularatzea.
5. Molekula funtzionalen erabilera eraikitze-unitate gisa – BioMOFak.



3. irudia. Biomolekulak MOFetan atxikitze 5 bideen irudikatze eskematikoa. Egileek egindako irudia.

Hurrego ataletan, metodo bakoitzaren azalpen labur bat eskainiko da, eta bakoitzak aurkeztzen dituen abantailak eta desabantailak aipatuko dira [11].



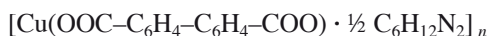
4. irudia. Kanpo-azalerarekiko atxikimendu-prozesuaren irudikapen eskematikoa. Egileek egindako irudia.

3.1. Kanpo-azalerarekiko atxikimendu ahula

Metodo hau MOFen gainazalean funtzio biologiko adierazgarriak dituzten molekulen atxikipenean datza, oro har, interakzio ahulak direla medio egonkortzen direlarik (4. irudia). Alde batetik, atxikipena post-sintetikoki sarearen gainazalean gertatzen denez, metodo honek ez du porositatearekiko menpekotasunik, eta MOFak sintetizatze edozein baldintza erabil daiteke, MOF ugarien erabilpena ahalbidetzen dutena [12]. Bestetik, MOFen eta biomolekulen arteko interakzio indartzeko, MOF hauen gaina-

zal-kimika eraldatu behar da, MOFen gainazalean dauden koordinatu gabeko kluster ez-organikoekin edo estekatzaile organikoekin talde organiko bat erreakzionatuz, adibidez [13, 14]. Zoritxarrez, gainerako metodoak baino azkarragoa eta errazagoa den arren, atxikitako molekulak interakzio ahulez lotuta daudenez, ingurumenarekin erreakziona dezakete, eta lixibiazio-arazoak aurkeztu.

Metodo honi esker, entzimen immobilizazioa sakonki ikertua izan da. 2006an, Balkus-en taldeak mikroperoxidasa-11 (MP-11) entzima kobreaktin oinarritutako MOF nanokristalino batean



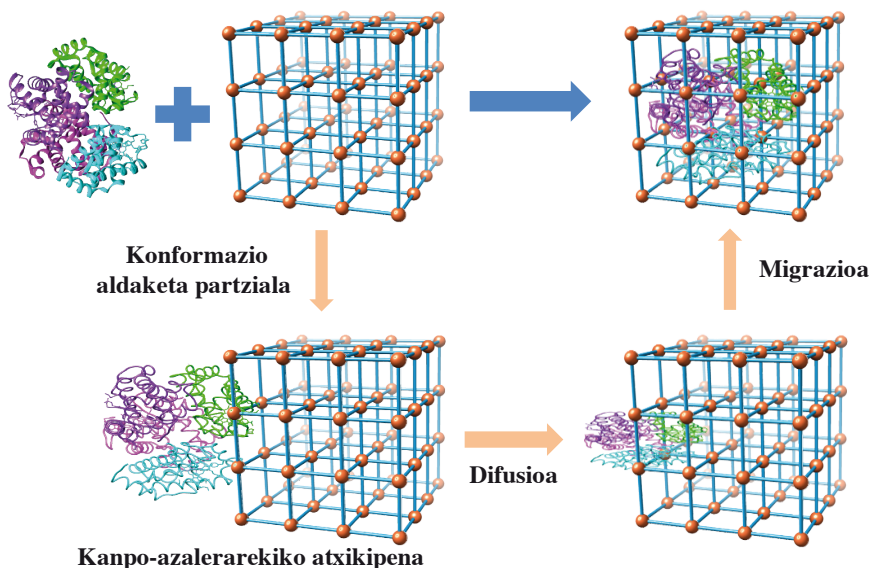
fisikoki adsorbatutakoaren berri eman zuen. Ultramore-ikuskorreko espektroskopiatan (UV-Vis) eta MOFaren Langmuir gainazal-azaleraren determinazioaren bitartez, MOFak entzimaren $\sim 67\%$ xurgatu zuela frogatu zuten. Halaber, lixibiazio-arazorik ez zegoela ziurtatzeko, MOFa 3 egunez DMF-n murgilduta utzi zuten, ondoren supernatantearen UV-Vis analisia aurrera eraman ahal izateko, disoluzioan MP-11-rik ez zegoela ziurtatu zuena, lixibiazio-arazoak baztertu. Azkenik, UV-Vis espektroskopiaz baliatuz, CuMOF@entzima sarearen ahalmen katalitikoaren determinazioa burutu zuten, eta metileno urdinaren (MB) oxidaketa monitorizatu. Horri esker, MBren $63 \pm 5,1\%$ konbertsio bat lortzen zela ikusi zen, MP-11 soltearen konbertsio-tasa nabarmenki hobetzen zuena ($6 \pm 5\%$), entzimaren atxikipena honen agregazioa ekiditen zuela iradokitzen zuena. Horrez gain, CuMOFean atxikitako entzimak bost silikato-bentzeniko mesoporo-tsu (MBS) desberdin baino aktibitate katalitiko hobearekin erakutsi zuen. Hortaz, lan honek ikerketa-eremu berri bat zabaldu zuen MOFak entzimen euskarri solido bezala erabiltzeko [15].

3.2. Poroetako kapsularatzea

MOFen ezaugarri garrantzitsuenetako bat haien porositatean datza. MOFen porositatean eta poroen tamainan hautatze selektiboa oso tresna eraginkorra bilaka daiteke mota desberdineko substratuak modu selektiboan harrapatzeko. Halaber, molekulak MOFen poroen barnean egokituz gero, MOFek hesi babesle gisa joka dezakete, eta egokitutako molekulak biologikoki bateraezinak diren ingurumenetatik isolatu edo molekula solteen agregazioa saihesten dute, eta, ondorioz, lixibiazio-arazoak ekiditen [11].

Kapsularatze mota honetan, aukeratutako molekulak poroen barnean sartu daitezke difusioaren bitartez, eta askotan konformazio-aldaketa izaten dute, 5. irudian ikusten den bezala. Kasu honetan, kapsulatzearen ondoren gertatzen diren lixibiazio-arazoak partzialki gaindi daitezke poroen bar-

nealdea kargatutako biomolekulekin interaktu dezaketen talde kimiko desberdinekin funtzionalizatuz.



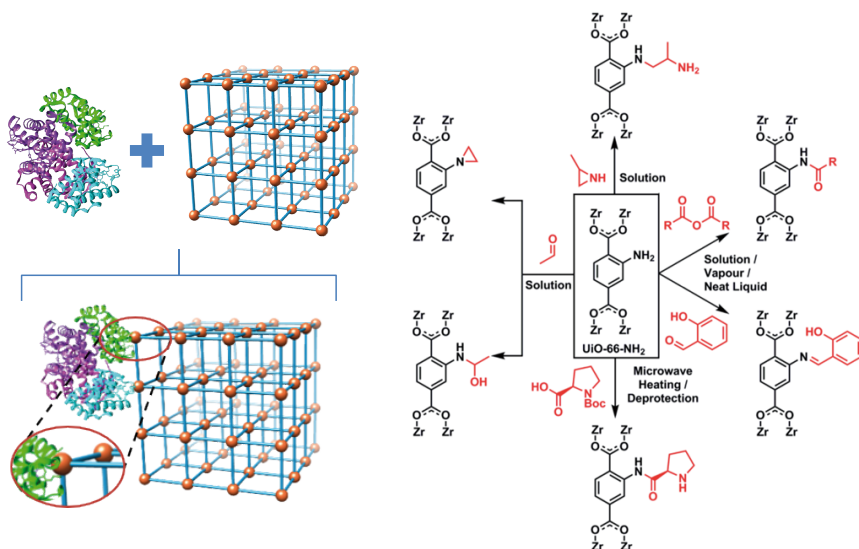
5. irudia. Poroetako kapsularatze-prozesuaren irudikatze eskematikoa. Egileek egindako irudia.

Metodo honen adibidetzat, Vasili Lykourino *et. Al*-k egindako ikerketa dugu. Kasu honetan, MP-11 entzima kapsulatu zuten Tb-mesoMOF kristalaren poroetan. Monokristalantzako absorbantzia optikoko espektroskopiaren bitartez, entzimak aurkeztu zuten Soret bandaren desplazamenduari igarri zioten, zeinak entzimaren eta MOFaren poroen arteko eragin-trukea-kinterakzioak baieztatu baitzituen. Sistemak eta entzimak bere kabuz zuten ekintza katalitikoa aztertu nahian, 3,5-di-*t*-butilbentzeno-1,2-diol (DTBC) substratu kromogenikoaren oxidazioa monitorizatu zuten. Sistemak lortutako DBTC konbertsioa % 48.7koa izan zen, entzima soltearena, aldiz, % 12.3koa. Hortaz, sistemak entzimaren ekintza katalitikoa nabarmenki hobetzen zuela ondorioztatu zuten[16].

3.3. Atxikimendu kobalentea

Aurreko bi estrategiak MOF egituren eta biomolekulen arteko interakzio ahulen ondorioak dira, aurkeztu dute egonkortasun ezagatik lixibiazio-arazoak azaldu ditzaketenak. Lixibiazio-arazo hori gainditu ahal izateko erabil daitekeen metodo bat MOFen eta atxikitutako molekulen artean

lotura kobalentea sortzea litzateke [17]. Teknika honen oinarria MOFetan aurkitu daitezkeen estekatzaile organikoen talde funtzionalen erreaktibotasunean datza, zeren hauek botiketan edo bestelako biomolekuletan aurkitu daitezkeen nukleofiloekin erreakzionatzeko gaitasuna baitute, lotura kobalenteak eratuz (6. irudia) [11, 18].

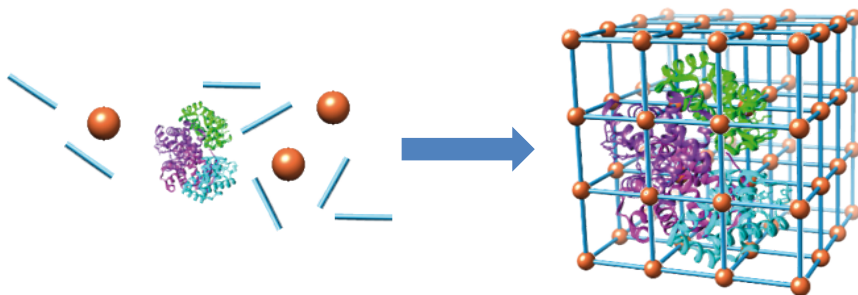


6. irudia. (a) Atxikimendu kobalentearen prozeduraren irudikatze eskematikoa (b) UiO-66-NH₂ MOFak dingilizka duen amino taldeak izan dezakeen funtzionalizazio kobalenteen adibideak [17]. Egileek egindako irudia.

Rosseinsky *et. Al*-k burututako ikerketa batean, amino taldearekin funtzionalizatutako HKUST-1 sarea [Cu₃btc₂, btc = bentzeno-1,3,5-trikarboxilato] erabili zuten oxido nitrikoaren (NO) garraiorako. Kasu honetan, lurrun-fasean zegoen 4-(metilamino) piridina (4-map) difusioz sartu zuten MOFean, honek dituen amino taldeek oxido nitrikoarekin erreakzionatzen dutelarik, hezetasunaz erraz askatzen diren *N*-diazonioak (NONOatoak) sortzen. Horrela, oxido nitrikoaren eraldaketa MOFak 4-map-arekiko zuen konbertsio-tasaren arabera zela ikusi zuten, NO bereganatzeko konbertsio-tasa onena % 60koa zela ondorioztatuz. Egonkortasun-esperimentuek zera erakutsi zuten, eratutako sistema airean eta hezetasunean zaurgarria zela, konposatua bietako ingurune batean 5 egunez utziz gero *N*-diazonioaren galera totala aurkeztzen baitzuen [19].

3.4. In-situ kapsularatzea

Orain arte aztertutako metodo guztiek desabantaila nagusi bat dute: tamaina handiko molekulek MOFen barnean sartzeko arazoak dituzte. Horregatik, azken urteotan *in-situ* kapsularatzea sortu da muga hori gainditzeko tresna indartsu gisa. Kasu honetan, molekulen kapsularatzea eta MOFaren sintesia, biak, aldi berean gertatzen dira, eta MOFa harrapatu nahi den molekularen inguruan eratzen da (7. irudia). Horregatik, teknika honek MOFek daukaten poro tamaina baino tamaina handiagoko molekulen sarrera ahalbidetzen du, MOF sarearen egitura bera hesi babesletzat jotzen duen bitartean, eta lixibiazio-arazoak saihestu [12]. Dena den, kontuan hartu behar da «one-pot» prozesua denez, hots, erreakzio kimiko guztiak errektibo guztiak nahastuta dauden ontzi egoki batean gertatzen direnez, kapsularatze mota hau soilik baldintza leunetan burutu daitekeela, biomolekula gehienek, bereziki entzimak edo proteinak bezalako molekulek, ezin baitute MOFak sintetizatze beharrezkoak diren baldintza bortitzak pairatu; teknika honetan erabil daitezkeen MOF kopurua asko murrizten du horrek [11].



7. irudia. *In-situ* kapsularatze-prozeduraren irudikatze eskematikoa. Egileek egindako irudia.

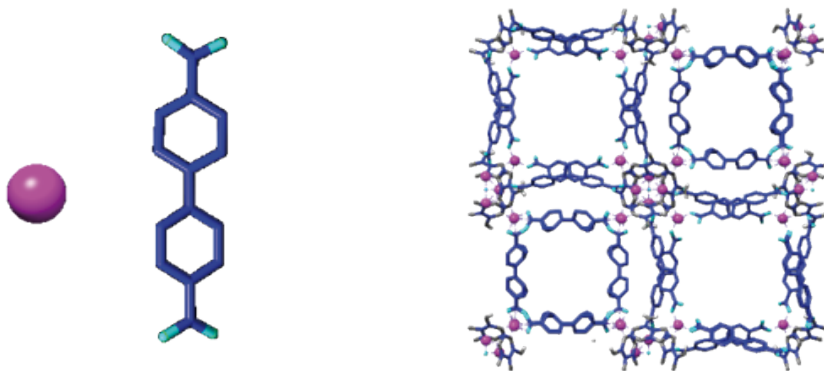
C. Adhikarik eta A. Chakraborty egindako ikerketa batean, doxorubina (DOX) izeneko minbiziaren kontrako botika kapsularatzeko bi MOF sintetizatu zituzten kimikoki guztiz berde ziren baldintzetan. MOF horiek burdina edo zink oinarri metalikoa eta azido trimesikoa (BTC) zuten estekatzaile organiko gisa [Fe-BTC/Zn-BTC]. Sintetizatutako MOFak karakterizatu ziren ekorketazko mikroskopio elektronikoaren bidez (SEM), laser ekorketazko mikroskopia konfokalez (CLSM), eremu disdiratsuko mikroskopiaz, X-izpien difrakzioen (XRD) eta infragorrien (IR) bidez.

Karga- eta askapen-ikasketentzat, UV-Vis espektroskopia eta fluoreszentzia mikroskopiak erabili zituzten. Neurketa horietatik burdinean oinarritutako MOF sareak zinkean oinarrituak baino DOX molekularrekiko afinitate handiagoa zuela ondorioztatu zuten; horrek % 92ko kapsularatze-

efizientzia aurkezten zuen. Azkenik, botiken askapena pH aldaketarekiko ikertu zen. Horretarako, minbizi-zelulen inguru azidoa simulatu nahian, MOF@DOX sareek fosfato buffer disoluzio (PBS) batean murgildu ziren (pH $\approx$ 4). Farmakoaren liberazio-zinetikak, supernatanteek 72 ordu ostean erakusten zuten fluoreszentzia emisioaz kontrolatu zen. 72 orduak pasa eta gero, Fe-BTC sistemak haren botika-kargaren $\sim$ % 40 askatzen zuela ikusi zen, eta Zn-BTC sistemak, lehenengo 60 orduetan, haren $\sim$ % 60 askatzen zuen [20].

3.5. Molekula funtzionalen erabilpena eraikitze-unitate gisa - BioMOFak

Aurretik azaldutako metodoen bidez DDS gisa erabiltzeko printzipio aktibo (APIs) edota molekula endogenoak dituzten MOF ugari sortu diren arren, ikerketa gutxiak erakusten dute APIs/molekula hauen erabilera MOF materialen eraikitze-unitate gisa (8. irudia) [21]. Sintetizatzeke zailagoak diren arren, MOFetan oinarritutako DDSak biobateragarritasun altuko metal baten eta API edo molekula endogenoen bitartez eraiki daitezke, BioMOF izenez ezagutzen diren sareak lortuz. Sare horiek hainbat abantaila dituzte; hauek, besteak beste: i) poroen tamainarekiko independentzia, printzipio aktiboa sarearen degradazioaz askatzen baita; ii) toxikotasun arazoaren erabateko saihezpena, sistemaren oinarritzko bi konposatuak biobateragarriak baitira; eta iii) BioMOF porotsuak erabiliz gero, bi biomolekulen aldi bereko garraiaketa gertatu ahal izatea, biomolekuletako batek eraikitze-unitate bezala garraiatzen, eta bestea, poroen kapsularatzearen bitartez [22].



8. irudia. BioMOFak eratzeko prozeduraren errepresentazio eskematikoa. Egi-leek egindako irudia.

Metodo honen adibidetzat V. André *et. Al*-k burututako ikerketa dugu, biaktiboa den azido nalixidikoa (NALD) erabili zutena manganex-

soan $[C_{12}H_{17}N_2O_6MnCl]$ eta magnesioan $[C_{12}H_{17}N_3O_9Mg]$ oinarritutako bi MOFen estekatzailerik organiko gisa. Kasu honetan, bi sistemak XRD, IR, analisi elementalen eta egoera solidoko erresonantzia magnetiko nuklearraren (NMR) bidez karakterizatu ziren, haien toxikotasun eta bakterizidatzaileak analisi termikoen bidez determinatuz. Zitotoxikotasun-ikasketak Mg-MOF sistemarentzat soilik burutu zitezkeen, hau baitzen giza koloneko eta ondesteko CaCo-2 adenokartzinoma zelulen bidez MTT entsaioak egiteko hazkuntza zelularren kultibo-ingurunean disolba zitezkeen sistema bakarra. Horrela, sistemak joera zitotoxikorik ez zuela ondorioztatu zuten. Halaber, sistemen mikrobioen kontrako joera aztertu zuten, sistemek NALD molekulak bere baitan duen eragin inhibitzailea baino eragin hobea zutela baieztatuz.

Laburbilduz, lan honek jardura bakterizida handiagoko materialen garapen bideragarri bat eskaintzen du gaur egungo antibiotikoen alternatiba gisa [23].

4. ONDORIOAK

Artikulu honetan, farmakoen liberazio-sistemak eraikitzeke bete beharreko ezaugarriak azaldu dira. Gure kasuan, material hauek eraikitzeke sare metal-organikoak (MOFak) hautagai posible gisa aukeratu ditugu, beren izaera hibridoari esker gai baitira aplikazio honetarako erabilitako beste material ez-hibridoek erakusten dituzten arazoak gainditzeko eta abantailak sinergikoki batzeko. Halaber, MOFak molekula bioaktiboekin funtzionalizatzeko gehien erabiltzen diren 5 estrategiak identifikatu ditugu, bakoitzak erakusten dituen abantailak eta desabantailak azalduz.

Laburbilduz, sare metal-organikoak etorkizun handiko hautagaiak dira farmakoen liberazio-sistema berriak eta hobetuak garatzeko, nahiz eta oraindik lan asko egin behar den MOFen eta atxikitutako biomolekulen arteko azpielkarrekintzak ulertu ahal izateko.

BIBLIOGRAFIA

- [1] JAIN, K. K. 2008. «Drug delivery systems - An overview». *Methods in Molecular Biology*, **437**, 1-50.
- [2] GILIOPOULOS, D., ZAMBOULIS, A., GIANNAKOUDAKIS, D., BIKIARIS, D., TRIANTAFYLIDIS, K. 2020. «Polymer/metal organic framework (MOF) nanocomposites for biomedical applications». *Molecules*, **25**, 1-28.
- [3] LAVIK, E. B., KUPPERMANN, B. D., HUMAYUN, M. S. in: Ryan, S. J., Sadda, S. R., Hinton, D. R., Schachar, A. P., Wilkinson, C. P., Wiedemann, P. (Eds.), *Retina Fifth Edition*. W.B. Saunders 2013, pp. 734-745.

- [4] LIU, D., YANG, F., XIONG, F., GU, N. 2016. «The smart drug delivery system and its clinical potential». *Theranostics*, **6**, 1306-1323.
- [5] KUMAR, N., KUMAR, R. in: Kumar, N., Rajiv, K. (Eds.), *Nanotechnology and Nanomaterials in the Treatment of Life-Threatening Diseases*. William Andrew 2014, pp. 53-107.
- [6] MAI, W. X., MENG, H. 2013. «Mesoporous silica nanoparticles: A multi-functional nano therapeutic system». *Integrative Biology (United Kingdom)*, **5**, 19-28.
- [7] JUMELLE, C., GHOLIZADEH, S., ANNABI, N., DANA, R. 2020. «Advances and limitations of drug delivery systems formulated as eye drops». *Journal of Controlled Release*, **321**, 1-22.
- [8] STUART R., B., CHAMPNESS, N. R., XIAO-MING, C., GARCÍA-MARTINEZ, J., SUSUMU, K., LARS, Ö., O'KEEFFE, M., MYUNGHYUN, P. S., JAN, R. 2013. «Terminology of metal-organic frameworks and coordination polymers (IUPAC Recommendations 2013)». *Pure and Applied Chemistry*, **85**, 1715-1724.
- [9] MOUCHAHAM, G., WANG, S., SERRE, C. 2018. «The Stability of Metal – Organic Frameworks». 1-28.
- [10] CAI, W., WANG, J., CHU, C., CHEN, W., WU, C., LIU, G. 2019. «Metal-Organic Framework-Based Stimuli-Responsive Systems for Drug Delivery». *Advanced Science*, **6**, DOI: 10.1002/advs.201801526.
- [11] AN, H., LI, M., GAO, J., ZHANG, Z., MA, S., CHEN, Y. 2019. «Incorporation of biomolecules in Metal-Organic Frameworks for advanced applications». *Coordination Chemistry Reviews*, **384**, 90-106.
- [12] LIAN, X., FANG, Y., JOSEPH, E., WANG, Q., LI, J., BANERJEE, S., LOLLAR, C., WANG, X., ZHOU, H. C. 2017. «Enzyme-MOF (metal-organic framework) composites». *Chemical Society Reviews*, **46**, 3386-3401.
- [13] ABÁNADES LÁZARO, I., FORGAN, R. S. 2019. «Application of zirconium MOFs in drug delivery and biomedicine». *Coordination Chemistry Reviews*, **380**, 230-259.
- [14] ZIMPEL, A., PREISS, T., RÖDER, R., ENGELKE, H., INGRISCH, M., PELLER, M., RÄDLER, J. O., WAGNER, E., BEIN, T., LÄCHELT, U., WUTTKE, S. 2016. «Imparting Functionality to MOF Nanoparticles by External Surface Selective Covalent Attachment of Polymers». *Chemistry of Materials*, **28**, 3318-3326.
- [15] PISKLAK, T. J., MACÍAS, M., COUTINHO, D. H., HUANG, R. S., BALKUS, K. J. 2006. «Hybrid materials for immobilization of MP-11 catalyst». *Topics in Catalysis*, **38**, 269-278.
- [16] LYKOURINOU, V., CHEN, Y., WANG, X. SEN, MENG, L., HOANG, T., MING, L. J., MUSSELMAN, R. L., MA, S. 2011. «Immobilization of MP-11 into a mesoporous metal-organic framework, MP-11@mesoMOF: A new platform for enzymatic catalysis». *Journal of the American Chemical Society*, **133**, 10382-10385.
- [17] MARSHALL, R. J., FORGAN, R. S. 2016. «Postsynthetic Modification of Zirconium Metal-Organic Frameworks». *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2016**, 4310-4331.

- [18] BILAL, M., ADEEL, M., RASHEED, T., IQBAL, H. M. N. 2019. «Multifunctional metal-organic frameworks-based biocatalytic platforms: Recent developments and future prospects». *Journal of Materials Research and Technology*, **8**, 2359-2371.
- [19] INGLESÓN, M. J., HECK, R., GOULD, J. A., ROSSEINSKY, M. J. 2009. «Nitric oxide chemisorption in a postsynthetically modified metal-organic framework». *Inorganic Chemistry*, **48**, 9986-9988.
- [20] ADHIKARI, C., CHAKRABORTY, A. 2016. «Smart Approach for in Situ One-Step Encapsulation and Controlled Delivery of a Chemotherapeutic Drug using Metal-Organic Framework-Drug Composites in Aqueous Media». *ChemPhysChem*, **17**, 1070-1077.
- [21] TIBBETTS, I., KOSTAKIS, G. E. 2020. «Recent bio-advances in metal-organic frameworks». *Molecules*, **25**, 1-32.
- [22] ČEJKA, J. 2012. *Metal-Organic Frameworks. Applications from Catalysis to Gas Storage*. Wiley-VCH, Weinheim.
- [23] ANDRÉ, V., DA SILVA, A. R. F., FERNANDES, A., FRADE, R., GARCIA, C., RIJO, P., ANTUNES, A. M. M., ROCHA, J., DUARTE, M. T. 2019. «Mg- A nd Mn-MOFs Boost the Antibiotic Activity of Nalidixic Acid». *ACS Applied Bio Materials*, **2**, 2347-2354.