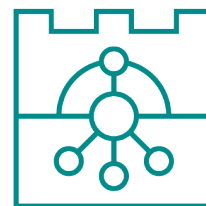


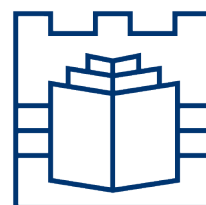


Politechnika Krakowska
im. Tadeusza Kościuszki
Wydział Inżynierii i Technologii
Chemicznej



Rozprawa doktorska

Kornelia Hyjek



**NOWOCZESNE MATERIAŁY
DO ZASTOSOWAŃ MEDYCZNYCH
OPARTE
O SIECI METALOORGANICZNE**

Promotor: prof. dr hab. inż. Przemysław Jodłowski

Promotor pomocniczy: dr hab. n. farm. inż. Jolanta Jaśkowska

Kraków, 2025

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania Promotorom mojej rozprawy doktorskiej
Panu prof. dr hab. inż. Przemysławowi Jodłowskiemu
oraz **Pani dr hab. n. farm. Jolancie Jaśkowskiej** za nieocenioną pomoc merytoryczną,
cenne wskazówki oraz porady, a także poświęcony czas i okazaną serdeczność.

Dziękuję za wprowadzenie w świat naukowy, przekazaną wiedzę, pasję oraz stworzenie
mi możliwość rozwoju. Państwa wsparcie i nieustanna motywacja pozwoliły mi zrealizować
tę rozprawę doktorską oraz zdobyć cenne doświadczenie.

Jestem wdzięczna za okazane zaufanie i możliwość nauki pod Państwa opieką.

Składam również serdeczne podziękowania Zespołowi Badawczemu:
dr inż. Klaudii Dymek, dr inż. Grzegorzowi Kurowskiemu
oraz **dr hab. inż. Łukaszowi Kuterasińskiemu**, za zaufanie, ogromne wsparcie
i nieocenioną pomoc.

Praca w tym Zespole pozwoliła mi poszerzyć naukowe horyzonty oraz rozwijać swoje
umiejętności. Dziękuję za cierpliwość, wsparcie w trudnych momentach, przyjazną
atmosferę oraz inspirujące naukowe dyskusje.

Pragnę serdecznie podziękować **Prof. Jorge A. R. Navarro** za możliwość odbycia stażu naukowego na Wydziale Chemii Nieorganicznej Uniwersytetu w Granadzie. Dziękuję za cenne wskazówki, okazaną życzliwość i zaangażowanie, które uczyniły mój pobyt niezwykle owocnym i motywującym do dalszego rozwoju naukowego.

Pragnę wyrazić serdeczne podziękowania **Narodowemu Centrum Nauki** za możliwość realizacji niniejszego doktoratu w ramach projektu badawczego OPUS22 „Nowoczesne materiały oparte o sieci metaloorganiczne do usuwania substancji psychoaktywnych – synteza, charakterystyka chemiczna, toksyczność i efektywność w badaniach *in vitro* i *in vivo*” (2021/43/B/N77/00827) finansowanego ze środków NCN. Dzięki udzielonemu wsparciu mogłam prowadzić badania na najwyższym poziomie, rozwijać swoje kompetencje naukowe oraz zdobywać cenne doświadczenie badawcze.



N A R O D O W E C E N T R U M N A U K I

Pragnę serdecznie podziękować **mojej Rodzinie - Rodzicom i Siostrom – Natalii** oraz **Oktawii** - za nieustającą cierpliwość, wiarę we mnie i obecność na każdym etapie realizacji doktoratu. Wasze wsparcie i bliskość były dla mnie ogromną inspiracją oraz źródłem siły, które pozwoliły mi ukończyć tę rozprawę.

Dziękuję również moim bliskim, szczególnie **mojej przyjaciółce Kasi** oraz **mojemu chłopakowi Patrykowi**, za wyrozumiałość, motywację i obecność w chwilach trudniejszych, a także za dzielenie ze mną radości z osiągnięć naukowych. Wasze wsparcie, cierpliwość i obecność dodawały mi odwagi i pewności siebie w każdej sytuacji.

Wstęp

Tematyką niniejszej rozprawy doktorskiej są sieci metaloorganiczne (*Metal-organic frameworks, MOFs*), a dokładniej nowoczesne materiały medyczne oparte o sieci metaloorganiczne. Praca składa się z czterech części: syntezy i charakterystyki materiałów typu MOF, zastosowania struktur MOF jako nośników leków oraz adsorbentów leków i ich metabolitów, a także syntezy substancji aktywnych metodami alternatywnymi oraz opracowanie systemów przenoszenia zsyntezowanych aktywnych składników farmaceutycznych (*Active Pharmaceutical Ingredient, API*) poprzez sieci metaloorganiczne. Wybór podjętej tematyki jest związany zarówno z koniecznością rozwoju branży medycznej i farmaceutycznej, szczególnie pod względem nowych form postaci leków i nowoczesnych terapii, a także z wzrostem zainteresowania i wielokierunkowymi możliwościami zastosowania grupy innowacyjnych materiałów porowatych. Sieci metaloorganiczne są strukturami porowatymi o nietypowej budowie, co wynika z połączenia elementów nieorganicznych, takich jak jony metali wielowartościowych, z elementami organicznymi, jak kwasy dikarboksylowe. Wspomniane jednostki budulcowe, skutkują powstaniem sieci łączących cechy związków nieorganicznych i organicznych [1], [2]. Nieorganiczne nośniki leków są z reguły materiałami prostymi w syntezie, o niewielkich rozmiarach, zwykle w formie nanometrycznej, o dużych możliwościach modyfikacji. Z drugiej strony cechuje je wysoka toksyczność oraz tendencja do akumulacji, co w przypadku zastosowań medycznych, jest efektem niepożądanym. Z kolei biodegradowalność, biokompatybilność i rozpuszczalność, a jednocześnie wysoki koszt produkcji, ograniczone możliwości załadowania leku czy niestabilność fizykochemiczna, są typowymi cechami organicznych nośników leków [3], [4]. W związku z powyższym połączenie cech nieorganicznych i organicznych nośników, wydaje się minimalizować efekty uboczne ich stosowania i maksymalizować efektywność użycia. W pracy skupiono się na wyborze sieci metaloorganicznych, które sprawdziłyby się zarówno jako nośniki leków jak i medyczne adsorbenty. Duże powierzchnie właściwe, stabilność chemiczna i termiczna, biogodność i niska toksyczność w przypadku niektórych MOFów, pozostawiają duże możliwości aplikacyjne, szczególnie w sektorze medycznym [5], [6]. Dodatkowo szybkie, proste i tanie metody syntezy oraz możliwość zastosowania metod alternatywnych, takich jak mechanochemia, sonochemia czy promieniowanie mikrofalowe, dają szeroką możliwość przeniesienia skali z laboratoryjnej na

produkcyjną, z uwzględnieniem rosnących rystrykcji środowiskowym w tym obszerze [7].

Przemysł farmaceutyczny jest obecnie jednym z najprężniej rozwijających się sektorów gospodarki. Mimo licznych badań naukowców i medyków z całego świata, wciąż pozostają pewne terapie czy sposoby leczenia wymagające poszukiwania nowych, bardziej skutecznych rozwiązań. Jedną z takich grup schorzeń są choroby nowotworowe, ponieważ liczba ludzi chorych z tej grupy z roku na rok wzrasta. Według statystyk American Cancer Society, w 2024 roku na choroby nowotworowe zachorowało ponad 2 mln ludzi, z czego ponad 600 tys. zmarło [8]. Ponad to, przypuszcza się, że liczba chorych w 2050 roku może wynosić aż ponad 35 mln. Choć nowoczesne terapie wydłużają życie pacjenta, bardzo często odbywa się to kosztem jego komfortu, ponieważ lekom nowotworowym towarzyszy wiele skutków ubocznych. W tym przypadku, w celu zminimalizowania negatywnych efektów, również możliwe jest zastosowanie sieci metalooragnicznych. Badania na ten temat, opisano szczegółowo w dalszej części pracy. Przeprowadzone badania dowodzą, że struktury MOF mogą zostać załadowane chemioterapeutykami w obniżonej dawce oraz związkiem aktywnym o potencjalne antynowotworowym, jak przykładowo liczne naturalne antyoksydanty. Taka terapia pozwoli na stosowanie mniejszych dawek, co z kolei wpłynie na zmniejszenie skutków ubocznych terapii, a z drugiej strony dodatkowy, nietoksyczny związek, podniesie jej efektywność. Ponad to, zamknięcie obydwu związków w strukturze MOF pozwoli na ominięcie efektu pierwszego przejścia leku, a także zapewni kontrolowane i stopniowe uwalnianie. Możliwe jest również docelowe uwalnianie leku, co wymaga wyboru konkretnych sieci metaloorganicznych, opierając się na środowisku wokół chorej tkanki czy narządu lub dodaniu czynnika kierunkowego, który zapewni uwalnianie leku w danym miejscu w organizmie człowieka.

W dalszej części rozprawy doktorskiej podjęto problem uzależnień od substancji psychoaktywnych, stanowiący istotne wyzwanie medyczne. Jest to globalny problem dotyczący zarówno ludzi młodych, jak i dorosłych. Uzależnienie oznacza także utratę kontroli nad przyjmowaniem substancji psychoaktywnych co może prowadzić do niekontrolowanego przyjmowania i zwiększa prawdopodobieństwo przedawkowania. Obecnie znanym i praktykowanym sposobem walki z przedawkowaniem są metody związane z ingerencją w ciało człowieka, wymagające obecności wykwalifikowanego personelu medycznego takie jak płukanie żołądka czy płukanie jelita [9]. Znaną metodą

jest również podawanie związku odwracających skutek przedawkowania – antidotum [10]. W tym przypadku również konieczny jest personel medyczny, ponieważ leki bardzo często cechują się krótkim czasem połowicznego rozpadu, wymagają częstego dawkowania i obserwacji zachowania pacjenta. Stanowi to bardzo duży problem, szczególnie w nagłych sytuacjach u osób pozbawionych logicznego myślenia. Mając powyższe na uwadze, ze względu na swoje właściwości, warto rozważyć zastosowanie w przypadku przedawkowań sieci metaloorganicznych. Struktury te mogą działać dwojako, z jednej strony załadowane antidodatmi, mogą odwaracać skutki przedawkowania, stopniowo, w kontrolowany sposób uwalniając leki będące antagonistami związków psychoaktywnych. Z drugiej strony struktury te mogą stanowić adsorbenty, pozwalające na efektywne usunięcie narkotyku z organizmu człowieka. Kinetyka adsorpcji jest wydajna, ale równocześnie bezpieczna, by nie wprowadzić organizmu w stan szoku fizjologicznego, spowodowanego zbyt szybkim usunięciem efektu przedawkowania. Oba zastosowania sieci metaloorganicznych – jako nośników antidotum oraz adsorbentów ksenobiotyków (substancji psychoaktywnych) zostały dokładnie przebadane i omówione w pracy doktorskiej. Ponadto, zaprojektowano dualny system detoksykacji organizmu, opierający się na dwóch sieciach metaloorganicznych. Jedna z nich pełni rolę adsorbenta, natomiast druga załadowana antidotum, pełni rolę nośnika leku. Takie dwustopniowe działanie ma na celu zapewnić zarówno bezpieczne usunięcie narkotyku z organizmu, jak i odwrócenie skutków przedawkowania. Jest to bardzo innowacyjne podejście, biorąc pod uwagę brak medycznych adsorbentów na rynku farmaceutycznym. Obecnie nie ma takiego związku, który mógłby być z powodzeniem stosowany do usuwania związków psychoaktywnych.

Ostatnim już poruszonym problemem, w którym sieci metaloorganiczne mogą znaleźć swoje zastosowanie, a tym samym realnie pomóc w rozwoju medycyny, są choroby psychiczne. Zaburzenia psychiczne stają się coraz częściej stawianą diagnozą. Chociaż etiologia występowania zaburzeń psychicznych nie jest w pełni poznana, przypuszcza się, że istotny wpływ na ich rozwój mają m.in. wzrost tempa życia, określone style funkcjonowania oraz dynamiczny rozwój mediów społecznościowych. Pomimo wprowadzenia wielu leków na choroby takie jak depresja czy schizofrenia do dziś, wielu przypadkach są bardzo trudne do wyleczenia [11], [12]. Szacuje się, że u części pacjentów występuje oporność na leki co sprawia, że terapia ludzi zaburzonych psychicznie jest więc wyjątkowo trudna. Ponadto odrębnym problemem jest celowe pomijanie dawek

przez pacjentów. Organiczna to możliwości osiągnięcia dawki terapeutycznej w krwi pacjenta, a tym samym zmniejsza możliwość wyleczenia czy skuteczność terapii. Struktury MOF mogą zostać więc zastosowane jako nośniki leków i forma alternatywna dla obecnie istniejącej terapii. Duże zdolności załadowania, kontrolowane i przedłużane uwalnianie mogą przyczynić się do szybszego i skuteczniejszego dostarczenia leku. W pracy zaproponowano kilka sieci metaloorganicznych o potencjalnym zastosowaniu w terapii leczenia schizofrenii i depresji. Jednym z elementów badań było wykonanie syntezy dwóch leków przeciwpsychotycznych – aripiprazolu i wortioksetyny, metodami alternatywnymi. Zaproponowane sposoby syntezy, wykorzystujące ultradźwięki czy promieniowanie mikrofalowe jako źródło energii, skutkują zmniejszeniem czasu trwania reakcji, wzrostem czystości produktu końcowego oraz pozwalają zredukować lub wyeliminować toksyczne rozpuszczalniki.

Cel i zakres pracy

Celem pracy była synteza i charakterystyka sieci metaloorganicznych typu MOF oraz przebadanie ich potencjalnych zastosowań w medycynie i farmacji. Dokładniej, zakres pracy obejmował następujące punkty:

- Synteza i charakterystyka sieci metaloorganicznych MOF metodami PXRD, niskotemperaturowej adsorpcji N₂, FTIR, μ Raman, SEM;
- Utworzenie materiałów kompozytowych typu substancja aktywna@sieć metaloorganiczna oraz ich charakterystyka analogicznymi, wspomnianymi wcześniej technikami fizykochemicznymi;
- Określenie profili uwalniania substancji aktywnych z materiałów kompozytowych do różnorodnych mediów;
- Określenie kinetyki adsorpcji substancji psychoaktywnych na sieciach metaloorganicznych w różnorodnych mediach.

Praca skupiała się głównie na opracowaniu dualnego systemu detoksykacji organizmu człowieka opartego o struktury typu MOF. Sieci metaloorganiczne zostały zastosowane w celu usunięcia (adsorpcji) związków psychoaktywnych (trucizny) z organizmu oraz jako nośniki antidotum (odtrutki). Dodatkowo przebadano możliwość zastosowania MOFów jako alternatywnych systemów dostarczania chemioterapeutyków.

Spis treści

1. SIECI METALOORGANICZNE – BUDOWA, KLASYFIKACJA I NOMENKLATURA	15
1.1. BUDOWA POROWATYCH STRUKTUR METALOORGANICZNYCH	16
1.2. METALE I LIGANDY, JAKO PODSTAWOWE JEDNOSTKI BUDULCOWE MOF	18
1.3. PODSTAWY KLASYFIKACJI SIECI METALOORGANICZNYCH I PRZYJĘTA NOMENKLATURA	22
2. SYNTEZA I CHARAKTERYSTYKA SIECI METALOORGANICZNYCH	25
2.1. METODY SYNTEZY MATERIAŁÓW TYPU MOF	26
2.1.1. <i>Metoda solwotermalna/nonsolvotermalna</i>	26
2.1.2. <i>Metoda mechanochemiczna</i>	27
2.1.3. <i>Metoda mikrofalowa</i>	27
2.1.4. <i>Metoda sonochemiczna</i>	28
2.1.5. <i>Metoda elektrochemiczna</i>	28
2.1.6. <i>Metoda jonotermiczna</i>	28
2.1.7. <i>Metoda dyfuzyjna</i>	29
2.1.8. <i>Metoda suszenia rozpyłowego</i>	29
2.1.9. <i>Chemiczne osadzanie z fazy gazowej</i>	29
2.2. METODY CHARAKTERYSTYKI MATERIAŁÓW TYPU MOF	29
3. DEFEKTY STRUKTURALNE I MODYFIKATORY POWIERZCHNI	32
3.1. INŻYNIERIA DEFECTÓW SIECI METALOORGANICZNYCH	33
3.2. FUNKCJONALIZACJA SIECI METALOORGANICZNEJ	34
4. ZASTOSOWANIE SIECI METALOORGANICZNYCH	35
4.1. KATALITYCZNE ZASTOSOWANIA SIECI METALOORGANICZNYCH	36
4.2. MAGAZYNOWANIE GAZÓW Z ZASTOSOWANIEM MOFÓW	37
4.3. OCZYSZCZANIE I SEPARACJA GAZÓW PRZY ZASTOSOWANIU STRUKTUR MOF	37
4.4. ELEKTROCHEMICZNE WŁAŚCIWOŚCI MOFÓW	38
4.5. ZASTOSOWANIE MOFÓW O WŁAŚCIWOŚCIACH MAGNETYCZNYCH	39
4.6. OCZYSZCZANIE WÓD Z UŻYCIEM SIECI METALOORGANICZNYCH	40
5. BIOMEDYCZNE ZASTOSOWANIA STRUKTUR TYPU MOF	41
5.1. SYSTEMY DOSTARCZANIA LEKÓW	42
5.1.1. <i>Docelowe systemy dostarczania leków oparte na MOFach</i>	42
5.1.2. <i>Stymulowana odpowiedź nośników opartych na MOFach</i>	44
5.1.3. <i>Nośniki magnetyczne oparte na MOFach</i>	48
5.2. SIECI METALOORGANICZNE W DIAGNOSTYCE CHOROÓB	48
5.3. SIECI METALOORGANICZNE W NOWOCZESNYCH TERAPIACH ANTYNOWOTWOROWYCH	50
5.4. PROCES GOJENIA SIĘ RAN A SIECI METALOORGANICZNE	51
6. PROCES ADSORPCJI SUBSTANCJI AKTYWNYCH Z ZASTOSOWANIEM STRUKTUR TYPU MOF – IDEA DETOKSYKACJI ORGANIZMU	52
7. TOKSYCZNOŚĆ SIECI METALOORGANICZNYCH W KONTEKŚCIE BIOMEDYCZNYCH APLIKACJI	55
7.1. WPŁYW JEDNOSTEK BUDULCOWYCH STRUKTUR MOF	55
7.2. WPŁYW ROZMIARU CZĄSTEK MOF	57

7.3.	WPLYW MORFOLOGII SIECI METALOORGANICZNEJ	ORAZ FUNKCJONALIZACJI POWIERZCHNI	
MOF	57		
7.4.	BIODEGRADACJA I BIODYSTRYBUCJA SIECI METALOORGANICZNYCH		59
8.	LEKI PRZECIWPSTYCHOTYCZNE – NOWE METODY SYNTEZY		60
8.1.	ARYPIPAZOL – CHARAKTERYSTYKA, PROFIL DZIAŁANIA, METODY SYNTEZY		63
8.2.	WORTIOKSETYNA – CHARAKTERYSTYKA, PROFIL DZIAŁANIA, SPOSÓB SYNTEZY		66
9.	CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA.....		68
9.1.	OPIS SYNTEZY SIECI METALOORGANICZNYCH MOF		68
9.1.1.	<i>Sieci metaloorganiczne o cyrkonowych centrach metalicznych Zr-MOF.....</i>		<i>68</i>
9.1.2.	<i>Sieci metaloorganiczne o żelazowych centrach metalicznych Fe-MOF</i>		<i>73</i>
9.1.3.	<i>Sieci metaloorganiczne o cynkowych centrach metalicznych Zn-MOF.....</i>		<i>73</i>
9.1.4.	<i>Sieci metaloorganiczne o miedziowych centrach metalicznych Cu-MOF</i>		<i>74</i>
9.2.	OPIS METOD CHARAKTERYSTYKI FIZYKOCHEMICZNEJ SIECI METALOORGANICZNYCH MOF.....		74
9.3.	OPIS METOD SYNTEZY I CHARAKTERYSTYKI SUBSTANCJI AKTYWNYCH FARMAKOLOGICZNIE		76
9.4.	METODY ZAŁADOWANIA SUBSTANCJI AKTYWNYCH DO SIECI METALOORGANICZNYCH I UTWORZENIA MATERIAŁÓW KOMPOZYTOWYCH.		78
9.5.	BADANIE KINETYKI UWALNIANIE SUBSTANCJI AKTYWNYCH Z KOMPOZYTÓW TYPU SUBSTANCJA AKTYWNA@SIEĆ METALOORGANICZNA.		80
9.6.	BADANIE KINETYKI ADSORPCJI ZWIĄZKÓW PSYCHOAKTYWNYCH NA SIECIACH METALOORGANICZNYCH		83
10.	WYNIKI – CZYSTE SIECI METALOORGANICZNE MOF		86
10.1.	PROSZKOWA DYFRAKCJA PROMIENI RENTGENOWSKICH (<i>POWDER X-RAY DIFFRACTION, PXRD</i>)		87
10.2.	SPEKTROSKOPIA W PODCZERWIEŃ Z TRANSFORMACJĄ FOURIERA (<i>FOURIER TRANSFORM INFRARED SPECTROSCOPY, FTIR</i>).....		90
10.3.	SPEKTROSKOPIA RAMANA		94
10.4.	NISKOTEMPERATUROWA ADSORPCJA I DESORPCJA N ₂		96
10.5.	SKANINGOWA MIKROSKOPIA ELEKTRONOWA (<i>SCANNING ELECTRON MICROSCOPY, SEM</i>)		102
11.	WYNIKI – UWALNIANIE SUBSTANCJI AKTYWNYCH Z KOMPOZYTÓW SUBSTANCJA AKTYWNA@SIEĆ METALOORGANICZNA		105
11.1.	WZIEWNA TERAPIA ANTYNOWOTWOROWA Z ZASTOSOWANIEM 5-FU ORAZ α -CHC OPARTA O SIECI METALOORGANICZNE.....		105
11.1.1.	<i>Utworzenie materiałów kompozytowych oraz ich charakterystyka fizykochemiczna 107</i>		
11.1.2.	<i>Profile uwalniania substancji aktywnych z kompozytów 5-FU@MOF oraz α- CHC@MOF.....</i>		<i>111</i>
11.1.3.	<i>Wnioski.....</i>		<i>115</i>
11.2.	ELIMINACJA SKUTKÓW PRZEDAWKOWANIA MEFEDRONU ZA POMOCĄ SYSTEMÓW DETOKSYKACJI OPARTYCH O SIECI METALOORGANICZNE		116
11.2.1.	<i>Synteza materiałów kompozytowych typu PRO@MOF oraz ich charakterystyka fizykochemiczna</i>		<i>118</i>
11.2.2.	<i>Profile uwalniania propranololu z materiałów kompozytowych PRO@MOF</i>		<i>125</i>
11.2.3.	<i>Wnioski.....</i>		<i>128</i>
11.3.	WALKA Z „EPIDEMIA OPIOIDOWĄ” POPRZECZ ZASTOSOWANIE SIECI METALOORGANICZNYCH JAKO NOŚNIKÓW NALOKSONU		129
11.3.1.	<i>Synteza materiałów kompozytowych typu NAL@MOF oraz ich charakterystyka fizykochemiczna</i>		<i>131</i>
11.3.2.	<i>Profile uwalniania naloksonu z materiałów kompozytowych NAL@MOF.....</i>		<i>135</i>

11.3.3.	Wnioski.....	137
11.4.	NOWOCZESNE NOŚNIKI FLUMAZENILU OPARTE O SIECI METALOORGANICZNE ODWRACAJĄCE SKUTKI PRZEDAWKOWANIA BENZODIAZEPIN	138
11.4.1.	Synteza materiałów kompozytowych typu FLU@MOF oraz ich charakterystyka fizykochemiczna	139
11.4.2.	Profile uwalniania flumazenilu z materiałów kompozytowych FLU@MOF	143
11.4.3.	Wnioski.....	146
12.	ADSORPCJA SUBSTANCJI PSYCHOAKTYWNYCH NA SIECIACH METALOORGANICZNYCH MOF	148
12.1.	USUWANIE MEFEDRONU ZA POMOCĄ ADSORBENTÓW OPARTYCH O SIECI METALOORGANICZNE	148
12.1.1.	Charakterystyka materiałów kompozytowych 4-MMC@MOF otrzymanych po procesie adsorpcji.....	150
12.1.2.	Profile adsorpcji mefedronu na sieciach MOF	155
12.1.3.	Wnioski.....	160
12.2.	USUWANIE MORFINY ZA POMOCĄ ADSORBENTÓW OPARTYCH O SIECI METALOORGANICZNE.....	161
12.2.1.	Charakterystyka materiałów kompozytowych MORPH@MOF otrzymanych po procesie adsorpcji.....	163
12.2.2.	Profile adsorpcji morfiny na sieciach MOF.....	168
12.2.3.	Dualny system detoksykacji – adsorpcja MORPH i uwalniania NAL	172
12.2.4.	Wnioski.....	173
12.3.	USUWANIE BENZODIAZEPIN ZA POMOCĄ ADSORBENTÓW OPARTYCH O SIECI METALOORGANICZNE ..	174
12.3.1.	Charakterystyka materiałów kompozytowych DIA@MOF otrzymanych po procesie adsorpcji	176
12.3.2.	Profile adsorpcji diazemu na sieciach MOF	179
12.3.3.	Wnioski.....	182
13.	SYNTEZA LEKÓW ANTYPsYCHOTYCZNYCH, ICH CHARAKTERYSTYKA ORAZ BADANIE KINETYKI UWALNIANIA Z SIECI METALOORGANICZNYCH.....	182
13.1.	SYNTEZA ARYPIPAZOLU, JEGO CHARAKTERYSTYKA ORAZ BADANIE KINETYKI UWALNIANIA Z SIECI METALOORGANICZNYCH	183
13.1.1.	Synteza aripiprazolu wspomagana ultradźwiękami	184
13.1.2.	Charakterystyka fizykochemiczna aripiprazolu	186
13.1.3.	Utworzenie materiałów kompozytowych oraz ich charakterystyka fizykochemiczna	188
13.1.4.	Profile uwalniania aripiprazolu z materiałów kompozytowych ARI@MOF.....	189
13.1.5.	Wnioski.....	191
13.2.	SYNTEZA WORTIOKSETYNY, JEJ CHARAKTERYSTYKA ORAZ BADANIE KINETYKI UWALNIANIA Z SIECI METALOORGANICZNYCH	192
13.2.1.	Synteza wortioksetyny alternatywnymi metodami.....	193
13.2.2.	Charakterystyka fizykochemiczna wortioksetyny	195
13.2.3.	Utworzenie materiałów kompozytowych oraz ich charakterystyka fizykochemiczna	200
13.2.4.	Profile uwalniania aripiprazolu z materiałów kompozytowych WO@MOF	201
13.2.5.	Wnioski.....	203
14.	WNIOSKI	205
	STRESZCZENIE.....	209
	ABSTRACT.....	215

BIOBLOGRAFIA	220
15. DOROBIEK NAUKOWY	262
15.1. KONFERENCJE NAUKOWE.....	262
15.2. MONOGRAFIE KONFERENCYJNE	264
15.3. PUBLIKACJE ZWIĄZANE Z PRACĄ DOKTORSKĄ	264
15.4. PUBLIKACJE NIEZWIĄZANE Z PRACĄ DOKTORSKĄ.....	266
15.5. STAŻE NAUKOWE	267
15.6. PROJEKTY BADAWCZE.....	267
15.7. STYPENDIA.....	267

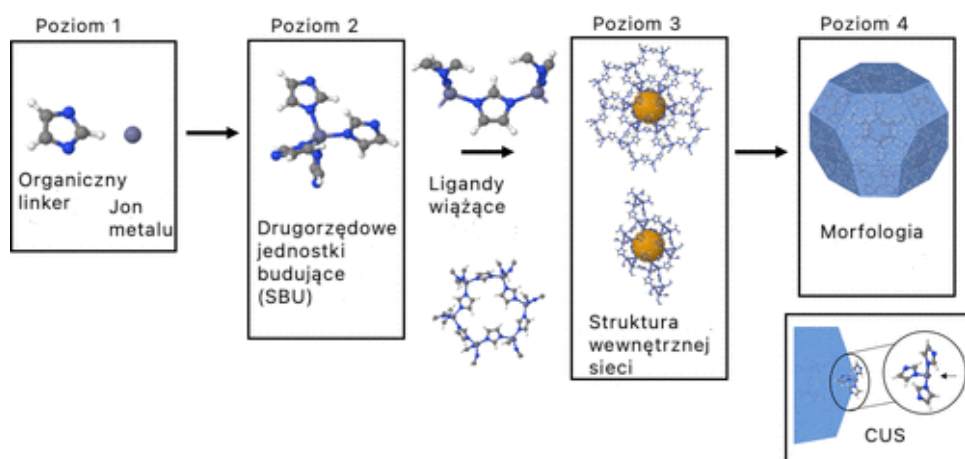
1. Sieci metaloorganiczne – budowa, klasyfikacja i nomenklatura

Sieci metaloorganiczne (*Metal-Organic Frameworks, MOFs*) zaliczane są do nowej grupy materiałów wysoce porowatych, a ich nazwa w pełni opisuje ich budowę. Te krystaliczne struktury łączą w sobie bowiem elementy nieorganiczne, w postaci centrów metalicznych oraz elementy organiczne, w postaci tzw. organicznych łączników. Ponadto, nie posiadają określonej definicji związanej z ich budową czy też strukturą. Daje to teoretycznie nieorganiczne możliwości, pod względem ich projektowania, a co za tym idzie zmiany ich cech czy potencjalnego zastosowania [13]. Pierwsza sieć metaloorganiczna została odkryta przez zespół Hoskina i Robson [14] w 1989 roku. Następnie udało się to Yaghi w 1995 roku [15]. Tak więc ten rodzaj materiałów jest stosunkowo nowym, a przez to ciągle badanym i rozwijanym. MOFy wzbudziły i nadal wzbudzają zainteresowanie naukowców z całego świata, głównie dzięki swojej krystalicznej strukturze, która nie przypomina struktury zeolitów, węgla aktywnego czy kompleksów metalicznych. Ich duża powierzchnia właściwa, porowata struktura, niska gęstość, stabilność termiczna i chemiczna, a przede wszystkim możliwość modyfikacji rozmiaru porów czy toksyczności sieci, sprzyjają rozwojowi zastosowań MOFów [5], [16], [17]. Obecnie odnotowano i zsyntezowano 100 000 sieci metaloorganicznych, a spora część została także przewidziana metodami teoretycznymi [18]. Z roku na rok wzrasta liczba publikacji dotyczących sieci metaloorganicznych i co się z tym wiąże, [18] znajdowane są coraz to nowe potencjalne aplikacje sieci MOF [18]. Te trójwymiarowe struktury badane są przykładowo pod kątem zastosowania w magazynowaniu wodoru [19], drukach 3D [20], [21], nowoczesnych terapiach onkologicznych [22], [23], [24], dostarczaniu leków [5], [25], [26] i wielu innych branżach co podkreśla ich przyszłościowy i uniwersalny charakter. Biorąc pod uwagę publikacje z lat 2002 – 2022 które dotyczyły zastosowań MOFów w medycynie można zauważyć, że [27] skupiały się głównie na: systemach dostarczania leków, terapiach przeciwnowotworowych, bioobrazowaniu, terapii fotodynamicznej czy biosensorach [27]. Sieci metaloorganiczne znajdują również zastosowanie w wielu innych dziedzinach nauki takich jak: separacja i oczyszczanie gazów [28], magazynowanie gazów [29], katalizie [30], elektrochemii, sensorach [31] oraz w procesach oczyszczania wody [32]. Rosnąca popularność sieci MOF związana być może, także z możliwościami ich modyfikacji wielkości i ilości

porów wskutek użycia tzw. modulatorów [33] czy też modyfikacja powierzchni ich struktury za pomocą między innymi grup funkcyjnych [34].

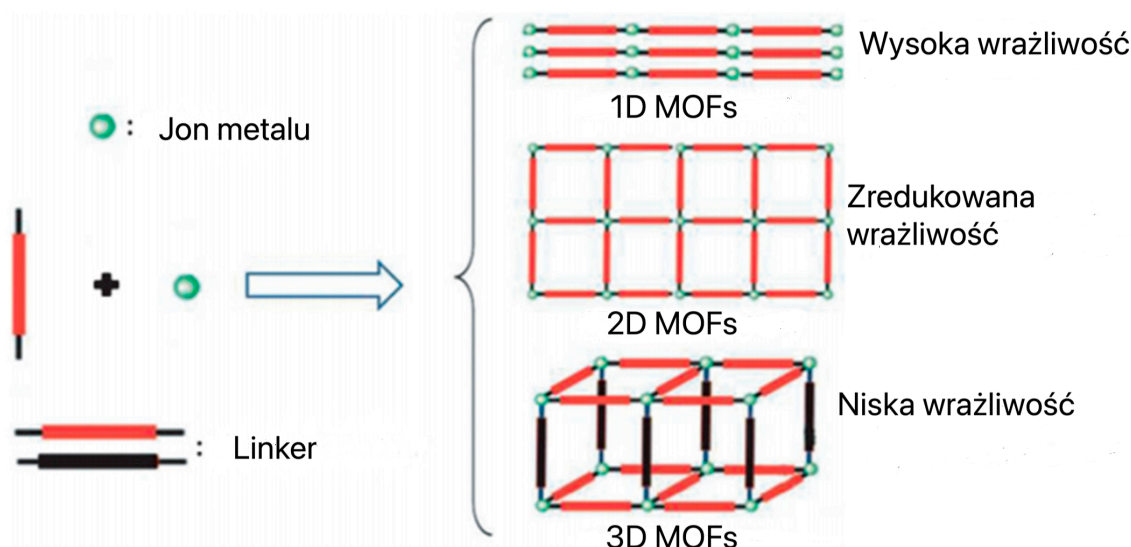
1.1. Budowa porowatych struktur metaloorganicznych

Podstawową jednostką sieci metaloorganicznych są centra metaliczne oraz organiczne ligandy. W przypadku centrów metalicznych, najczęściej występują one pod postacią jonów metali wielo- lub jednowartościowych. Organicznymi ligandami są natomiast kwasy zawierające w minimum dwie grupy karboksylowe lub aminowe, które przyłączone są do łańcucha alkilowego bądź pierścienia aromatycznego na podobieństwo struktury benzenu czy imidazolu. Poprzez połączenie jonu metalu i organicznego kwasu dochodzi do powstania krystalicznej struktury o powtarzającej się geometrii [13]. Część z MOFów charakteryzuje się elastycznością strukturalną, inne natomiast cechują się sztywną strukturą. Takie podstawowe połączenie jednostek budujących często określane jest jako pierwszy poziom budowy. Bardzo często znając koordynacje metalu oraz rodzaj organicznego łącznika, nie jesteśmy w stanie przewidzieć geometrii sieci w MOFie. Kolejnym etapem budowy sieci MOF jest połączenie się wielu ligandów do centrum metalicznego, co określa się mianem SBU (*Secondary Building Unit, SBU*). Wówczas zostaje utworzona jednostka komórkowa, która nadaje pewien kształt rozrostu MOFa. Najbardziej powszechne są kształty trójkątne, kwadratowe, tetraedryczne czy oktaedryczne, ale znanych jest wiele więcej [7], [35], [36]. Następnie dochodzi do wiązania się wielu jednostek SBU poprzez wiązanie ligandów, bądź też ligandów do dwóch węzłów metalicznych. Powstaje wewnętrzna struktura, identyfikowana jako tak zwany trzeci poziom budowy MOFa. Charakteryzowana jest wielkością porów i klatek, a także obecnością wolnych objętości. Na tym etapie zostaje utworzona zewnętrzna struktura MOFa oraz jego morfologia, a więc kształt, orientacja przestrzenna czy też rozmiar. W zależności od wewnętrznego wzrostu sieci, powstaje czwarty i ostatni poziom budowy MOFa. Tak ukształtowana sieć metaloorganiczna może znaleźć różnorodne zastosowanie. Przykładowo możliwe jest załadowanie do niej substancji aktywnej farmakologicznie (*Active Pharmacological Ingredient, API*) i użycie jako systemu przenoszenia leków (*Drug Delivery System, DDS*), co wpłynie na morfologię MOFa. Dodatkowo sieć może posiadać koordynacyjne nienasycone miejsca metaliczne (*Coordinatively Unsaturated Metal Sites, CUS*) działające jak kwasowe centra Lewisa [7]. Omówione powyżej poziomy strukturalne sieci metaloorganicznej zostały przedstawione na rysunku 1 [7].



Rysunek 1. Poziomy strukturalne sieci metaloorganicznej [7].

Innym sposobem opisu poziomów budowy w MOFach jest podział na wymiarowość sieci. Rozpoczynając od struktur jednowymiarowych 1D, są one charakteryzowane jako wiązania koordynacyjne rozchodzące się w jednym kierunku. Powstałe puste przestrzenie mogą być wypełnione przez cząsteczki o małej masie. Kolejnym etapem, a więc strukturą dwuwymiarową 2D, jest nakładanie się na siebie warstw. Może do tego dochodzić poprzez układanie warstw piętrami lub dołączanie ich w sposób krawędź do krawędzi. Pomiędzy poszczególnymi warstwami dochodzi do słabych oddziaływań, a cząsteczki „gościa” mogą zostać dołączone do pustych przestrzeni między warstwami lub w przestrzeni pomiędzy siatkami warstwy. Strukturę trójwymiarową 3D posiadają wiązania koordynacyjne rozchodzące się w trzech kierunkach. Dzięki temu są strukturami wysoce stabilnymi i wysoko porowatymi, opartymi na siatkach i warstwach 3D. Powstające oddziaływania typu π - π , wiązania wodorowe czy wiązania niekowalencyjne tworzą się pomiędzy poszczególnymi poziomami i nadają kształty całej strukturze MOF, a także definiują jej stabilność, co związane jest z mocą wiązania [13], [36]. Wymiarowości sieci metaloorganicznych przedstawiono na rysunku poniżej [37].

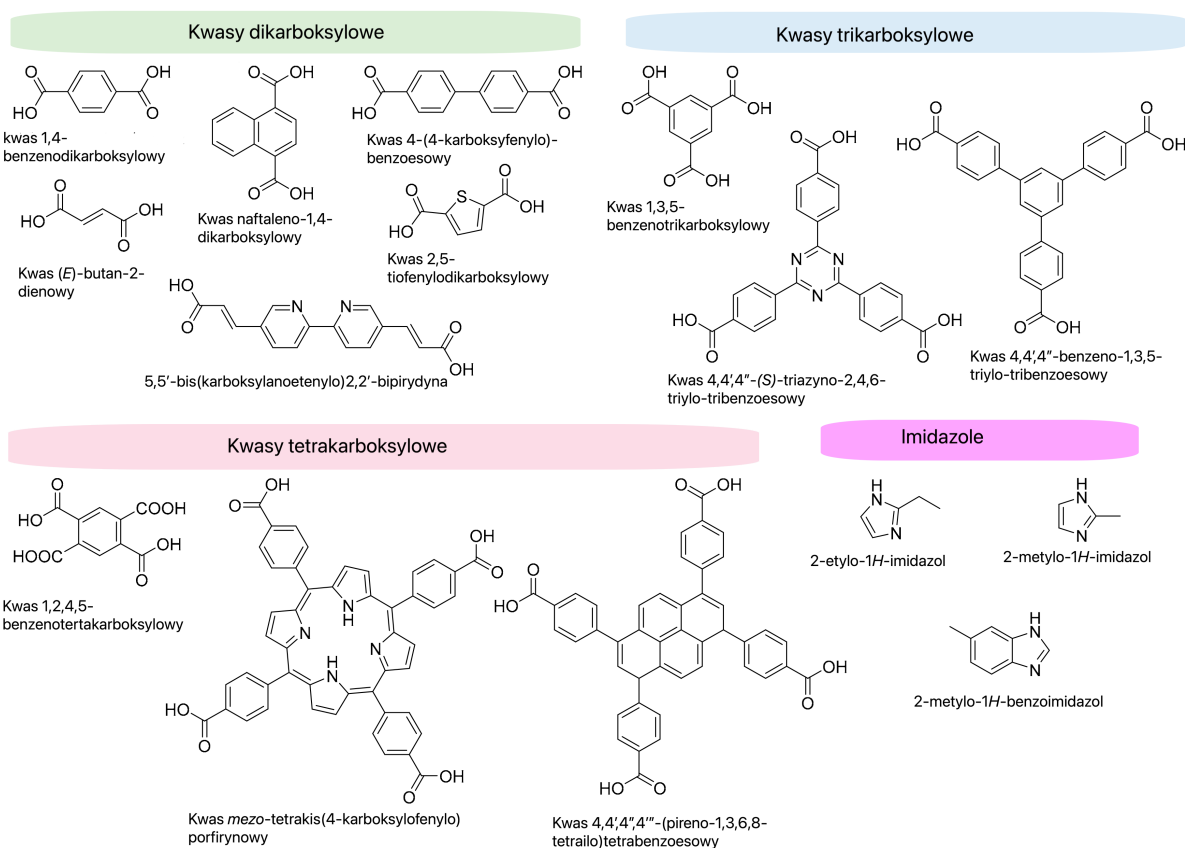


Rysunek 2. Wielowymiarowość struktury MOF z krótką charakterystyką [37].

1.2. Metale i ligandy, jako podstawowe jednostki budulcowe MOF

Podstawowymi elementami budującymi sieć metaloorganiczną są centrum metaliczne oraz organiczny ligand, co zostało już wspomniane powyżej. Wybór każdego z tych komponentów ma istotny wpływ na kształt sieci, jej rozmiar, wielkość porów, geometrię, a nawet na cechy fizykochemiczne takie jak stabilność termiczna, chemiczna czy powierzchnia właściwa. Przewidywanie struktury MOFów jest bardzo trudne, jednak istnieją możliwości dobrania metali czy ligandów, które będą użyteczne pod konkretne zastosowania.

W przypadku kwasów organicznych, będących linkerami sieci MOF, najczęściej wybierane są kwasy karboksylowe, ale istnieje możliwość zastosowania związków fosforoorganicznych, soli kwasów sulfonowych czy różnorodnych związków heterocyklicznych [35]. Ligand, a dokładniej jego budowa, odpowiada za to jak dużo centrów metalicznych może być związanych. Najpopularniejszym i najprostszym łącznikiem w MOFach jest kwasbenzeno-1,4-dikarboksylowy (kwas tereftalowy, BDC) [38]. Jest on liniowym linkerem, a to jakiego kształtu będzie jednostka SBU zależy od węzłów metalicznych i tak na przykład dołączenie metalu z okatedryczną koordynacją spowoduje powstanie formy sześciennej [39]. Przykładowe ligandy sieci metaloorganicznej zostały przedstawione na Rysunku 3 [39].

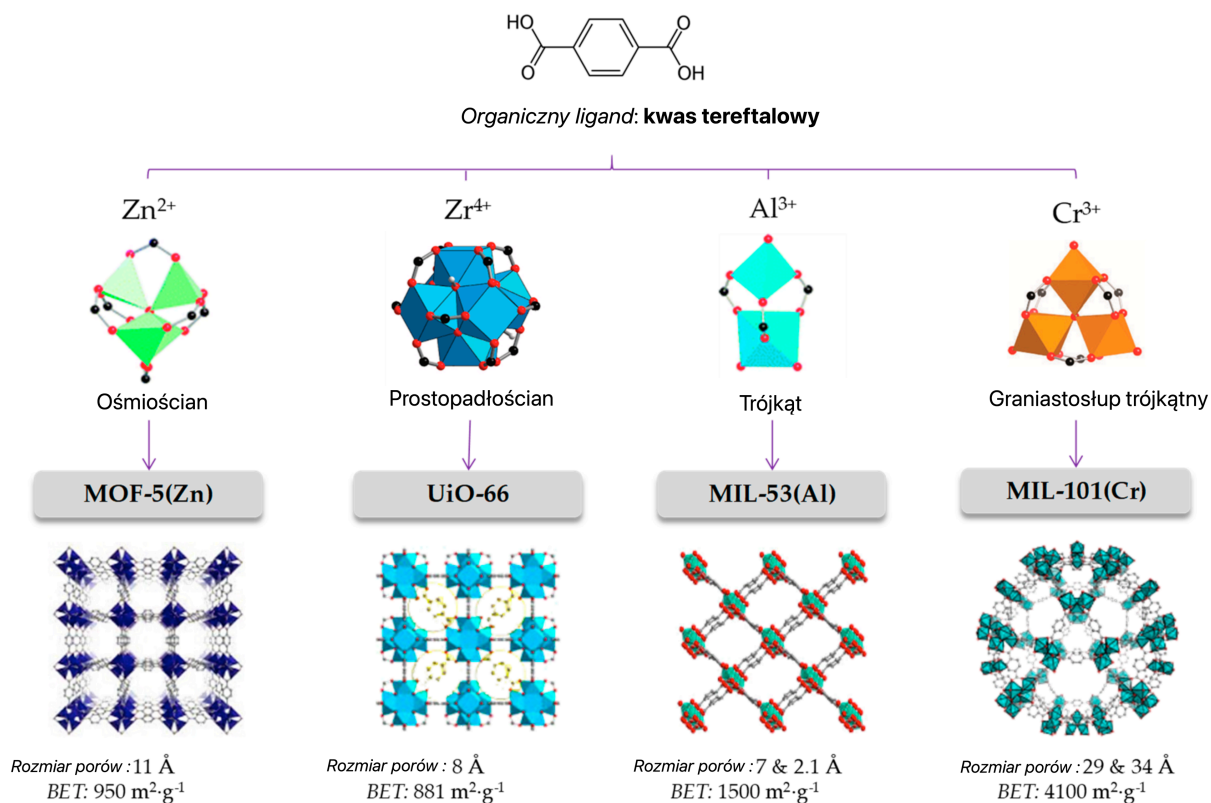


Rysunek 3. Przykładowe organiczne łączniki sieci metaloorganicznych [39].

W ostatnich latach wzrosła popularność ligandów, będących biocząsteczkami takimi jak adenina czy inne kwasy nukleinowe, aminokwasy, peptydy, białka czy polisacharydy. Powstałe, z ich użyciem struktury noszą nazwę, sieci metalo-bioorganicznych (*Metal-biomolecule Frameworks, bio-MOFs*) [39]. Cechują się one mniejszą toksycznością niż MOFy zbudowane z „typowych” organicznych kwasów. Ponadto są wysoce biozgodne i mają dobrą zdolność do samoorganizacji. Bio-MOFy mogą być zbudowane ze związków chiralnych, dzięki czemu wykazują unikalne możliwości ich rozpoznawania i separacji, a dzięki obecności dużej liczby heteroatomów, posiadają znaczną liczbę miejsc aktywnych. Wykazują potencjalnie duże możliwości zastosowania w procesach bioremediacji, gromadzenia energii czy wychwytu fal elektromagnetycznych [39]. Możliwe jest stosowanie organicznych związków chiralnych jako ligandów sieci MOF. Odpowiedni dobór organicznego łącznika związany jest z cechami fizykochemicznymi MOFa, w tym z jego stabilnością termiczną i chemiczną [39]. Konieczne jest również podkreślenie, że podczas kontaktu MOFa z medium biologicznym, dochodzi do uwalniania ligandów ze struktury, wskutek jej częściowej degradacji. Dlatego biorąc pod uwagę zastosowanie w medycynie konieczne jest, aby

wybierać MOFy zbudowane z nietoksycznych łączników. Ligand wpływa również na degradację MOFa, potencjalną akumulację czy biodostępność [39], [40].

Centrum metaliczne ma istotny wpływ na stabilności sieci, jednak w głównej mierze odpowiada za jej toksyczność, a także pośrednio za kształt, rozmiar porów czy powierzchnię właściwą. Możliwe jest zastosowanie zarówno soli metali, tlenków jak i wodorotlenków. Tlenki i wodorotlenki metali uwalniają wyłącznie wodę jako produkt uboczny reakcji, tym samym eliminując problem związany z częścią anionową, który pojawia się podczas stosowania soli metali. W związku z powyższym uznawane są za bardziej ekologiczne, co ma duże znaczenie w syntezie MOFów. Głównym problemem jest jednak ich rozpuszczalność czy reaktywność. Wybór metalu generuje również przyszłościowe zastosowanie sieci. Tak przykładowo metale ziem rzadkich stosowane są w syntezie MOFów wykorzystywanych jako sensory [39]. Do zastosowań biomedycznych konieczne jest kierowanie się wartościami średniej dawki śmiertelnej (*Medium Lethal Dose*, LD_{50}). Obecnie rekomenduje się stosowanie nośników opartych na potasie, cynku, żelazu czy cyrkonie. Ich LD_{50} wynoszą kolejno (w g/kg): 0.215, 0.35, 0.45, 4.1 [5]. Znajdują one zastosowanie jako DDS oraz w wielu innych zastosowaniach medycznych i farmaceutycznych o których szerzej będzie mowa w dalszej części pracy. Oprócz wyżej wymienionych centrów metalicznych, bardzo często stosowana jest miedź. Rzadziej natomiast tytan czy mangan [17]. Poniżej, na Rysunku 4, zamieszczono układ okresowy pierwiastków chemicznych, z podkreśleniem jakie metale mogą i są stosowane do syntezy struktur MOF [17]. Warta podkreślenia jest ich duża ilość oraz różnorodność.



Rysunek 5. Wpływ koordynacji centrum metalicznego na cechy fizykochemiczne sieci metaloorganicznych [39].

1.3. Podstawy klasyfikacji sieci metaloorganicznych i przyjęta nomenklatura

Sieci metaloorganiczne posiadają nie w pełni zdefiniowaną budowę, ze względu na możliwości modyfikacji oraz użycia różnorodnych metali i linkerów. W związku z tym zarówno nazewnictwo struktur MOF, jak i ich klasyfikacja może skupiać się na kilku zasadach [36]. W przypadku klasyfikacji, najczęściej wyróżniamy podział na podstawie: (A) jednostek budulcowych; (B) centrum metalicznego; (C) dokładnej budowy strukturalnej. W tym podrozdziale opisano kilka sposobów klasyfikacji sieci metaloorganicznych MOF.

(A) Klasyfikacja na podstawie jednostek budujących sieć [35]

Pierwszą w tym podziale, wyróżnić możemy grupę materiałów *izoretykularnych*. Te struktury MOF zbudowane są z $[Zn_4O]^{6+}$ przyłączonych do organicznych kwasów aromatycznych [35]. Zazwyczaj tworze one struktury o oktaedrycznych mikroporach. Przykładem takiego MOFa jest IR-MOF-3 [6]. Kolejną grupą są bardzo popularne

i dobrze przebadane zeolity, dokładniej sieci imidazolowe o strukturze zeolitów (Zeolitic Imidazolate Frameworks, ZIFs). Jak sama nazwa wskazuje bazują one na imidazolu i jego pochodnych oraz centrach metalicznych, zawierających elektrony walencyjne. Tak powstałe sieci cechują się niską odpornością na kwasy, wysokimi powierzchniami właściwymi, dużymi wielkościami porów oraz niską toksycznością, co czyni je odpowiednimi do zastosowań medycznych [35]. Znanych jest kilka typów materiałów ZIF, o nazwach: ZIF-90 [41], ZIF-67 [42] czy ZIF-8 [43].

Porowate sieci koordynacyjne (Porous Coordination Networks, PCNs) to kolejny typ materiałów MOF, tym razem o strukturze stereooktaedrycznej tworzącej układ klatka-dziura [35]. Często stosowane są w zastosowaniach elektrochemicznych, a przykładem takiej sieci jest PCN-222 [44]. Innym typem materiałów są sieci, w których ligand składa się z dwóch grup karboksylowych, a metal posiada elektrony walencyjne. Po raz pierwszy tego typu struktura zsyntezowana została w instytut Lavoisier'a w Francji, skąd pochodzi ich nazwa – materiały instytut Lavoisier'a, z języka angielskiego Materials Institute Lavoisier, MILs. Znane są z dużej uniwersalności zastosowań dzięki bardzo wysokiej powierzchni właściwej, dużej porowatości oraz łatwości zmiany wymiaru porów z mikro- na mezo- pod wpływem czynników zewnętrznych [35]. Przykładem może być MIL-100 (Fe) [45], MIL-53 [46] czy MIL-101 (Cr) [47].

Porowate polimery koordynacyjne (Porous Coordination Polymers, PCPs) klasyfikowane są jako koordynacyjne polimery zbudowane z kwasów karboksylowych lub pirydyny i jej pochodnych. Znalazły one szerokie zastosowanie w katalizie heterogenicznej oraz procesach separacyjnych np. biomakromolekuł [35]. Ostatnią, jednak najpopularniejszą grupą sieci metaloorganicznych według przyjętej klasyfikacji są MOFy pochodzące z Uniwersytetu w Oslo (University of Oslo, UiO). Bazują one na kwasach dikarboksylowych oraz $Zr_6(\mu_3-O)_4(\mu_3-OH)_4$ jako jednostce SBU [35]. Najbardziej znanym oraz najlepiej przebadanym z tej grupy MOFów jest UiO-66 [48]. Jest on materiałem bardzo stabilnym termicznie i chemicznie, o dużych porach. Skupiając się jednocześnie na przyjętym typie klasyfikacji i równocześnie na miejscu odkrycia danych struktur MOF, wyróżnić możemy kilka rodzajów materiałów: Uniwersytet Northwestern (Northwestern University, NU [49]), Uniwersytet Nauki i Technologii w Pohang (Pohang University of Science and Technology, POST) [50], Uniwersytet Technologiczny w Dresden (Dresden University of Technology, DUT [51]), Uniwersytet w Nottingham (University of Nottingham, NOTT) [52], Uniwersytet Nauki i Technologii w Hong Kongu (Hong Kong

University of Science and Technology, HKUST) [53], Uniwersytet Krystiana-Alberta (Christian-Albrechts-University, CAU) [35], [54].

(B) Klasyfikacja na podstawie centrum metalicznego [5]

Możemy również dokonać podziału sieci MOF opierając się na centrach metalicznych. Tak w wspomnianym podziale najczęściej wyróżnić możemy, sieci metaloorganiczne oparte na chromie Cr, żelazie Fe, cynku Zn, cyrkonie Zr, potasie K oraz miedzi Cu. Podział ten jest znacznie bardziej ogólny niż poprzedni i nie dostarcza nam wystarczających informacji o budowie i strukturze. Możliwa jest jednak ocena toksyczności w potencjalnych zastosowaniach biomedycznych [5].

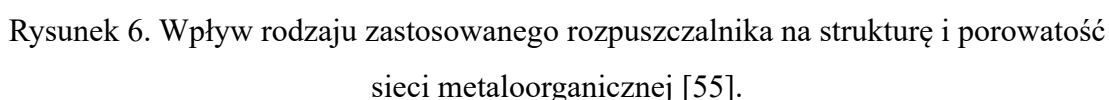
(C) Klasyfikacja na podstawie budowy strukturalnej [40]

W tym sposobie podziału wyróżniamy kilka podgrup sieci metaloorganicznych, które dzielą się w zależności od szczegółowych elementów strukturalnych. Pierwszy podział skupia się na topologii MOFów. W tym przypadku rozważane są organiczny łącznik oraz węzeł metaliczny, a w związku z tym także koordynacja, kształt MOFa i wygląd sieci, np. UiO-66 cechują się oktaedrycznym węzłem oraz liniowym linkerem, z kolei MIL-53 posiada sieć w kształcie rombu. Kolejna grupa podkreśla wymiarowość struktury, to jest strukturę 0D, 1D, 2D oraz 3D. Pierwszą z nich reprezentują wyizolowane miejsca metaliczne, drugą natomiast struktury łańcuchowe. Materiały 3D posiadają natomiast wielowymiarową, porowatą strukturę. Następny typ podziału uwzględnia klasyfikację na podstawie obecności klatek i pustych przestrzeni. Dokładniej bazuje na ich rozmiarze i kształcie. Tak materiały typu ZIF cechują się sześciennymi lub oktaedrycznymi klatkami, podczas gdy sześciokątny kształt jest typowy dla PCP. Znany jest także podział odnoszący się do grup funkcyjnych na powierzchni. Zazwyczaj są one wprowadzane łącznie z ligandem jako sposób funkcjonalizacji i modyfikacji powierzchni. Ich obecność może mieć bardzo duży wpływ na cechy MOFa takie jak: stabilność, reaktywność czy zdolności sorpcyjne. Ostatnim, ale nie mniej ważnym jest tak zwana klasyfikacja supermolekuł. Opiera się ona na oddziaływaniach występujących pomiędzy oraz w warstwach sieci metaloorganicznych, obecności wiązań wodorowych, oddziaływań π - π czy oddziaływań koordynacyjnych oraz interakcji między węzłem metalicznym, a cząsteczką gościa. Znajomość tego typu interakcji jest szczególnie ważna przy projektowaniu nowych MOFów, a także w poznaniu ich cech takich jak stabilność, porowatość czy innych właściwości [40].

Rozważając nazewnictwo MOFów, łatwo zauważymy, że brakuje jednoznacznych reguł odnośnie nich nomenklatury. Uznaje się, że nazwa sieci metaloorganicznej nadawana jest przez zespół naukowy, bądź też badacza, który dokonał odkrycia nowej struktury. Zazwyczaj w nazwie zawiera się nawet miejsca, uczelni lub instytutu w której dokonano odkrycia i po raz pierwszy zsyntezowano materiał. Tak jest w przypadku UiO, MIL, HKUST, NU czy CAU, których rozwinięcia przedstawiono powyżej, w pierwszym podziale klasyfikacji. Inne nazwy odnoszą się do budowy strukturalnej lub charakterystycznych cech szkieletu jak ZIF, CPN, PCP [35].

2. Synteza i charakterystyka sieci metaloorganicznych

Wybór odpowiedniego sposobu syntezy sieci metaloorganicznej ma wpływ na jej cechy fizykochemiczne. Możliwe jest bowiem zsyntezowanie danej sieci różnorodnymi technikami, z czego każda z nich wpłynie w inny sposób na powierzchnie właściwą, krystaliczność czy porowatość. Struktury MOF wykazują bardzo wysoką wrażliwość zarówno na warunki syntezy, jak i na sposób jej przeprowadzenia. Możliwe jest uzyskanie tej samej sieci metaloorganicznej, ale o różnych parametrach poprzez zastosowanie innych metod syntezy, innego rodzaju lub ilości użytego rozpuszczalnika, różnic temperatury, ciśnienia, wartości pH czy innego rodzaju naczynia. W przypadku syntezy MOFów konieczne jest więc zachowanie powtarzalnych warunków, a także stała kontrola cech fizykochemicznych otrzymanych materiałów [13], [35]. Schematyczny wpływ rodzaju zastosowanego rozpuszczalnika na strukturę sieci metaloorganicznej przedstawiono na Rysunku 6. W tym rozdziale skupiłam się na omówieniu wszystkich możliwych technik syntezy materiałów typu MOF, ich najważniejszych cech fizykochemicznych i metod charakterystyki.



Jak już wspomniano powyżej wybór odpowiedniej metody syntezy ma bardzo duże znaczenie oraz wpływ na cechy fizykochemiczne materiału. Znane są zarówno tradycyjne metody bazujące na podwyższonym ciśnieniu czy temperaturze, jak i te bardziej ekologiczne i ekonomiczne, opierające się za zasadach zielonej chemii. Poniżej opisano najważniejsze i najczęściej praktykowane.

Jest to zdecydowanie najczęściej stosowana metoda syntezy sieci metaloorganicznych. Jest ona prosta, wydajna i zapewnia wysoką krystaliczność otrzymanych materiałów. Metoda ta również w łatwy sposób mogłaby zostać przeskalowana na potrzeby przemysłowe. Z drugiej strony jest to metoda kosztowna, czasochłonna i energochłonna [56]. Polega ona na rozpuszczeniu soli metalu i organicznego ligandu w rozpuszczalniku protycznym, takim jak: woda, metanol czy etanol, bądź w rozpuszczalniku aprotycznym: acetonitrylu, toluenie, dimetyloformamidzie (DMF), dimetylosulfotlenku (DMSO), dimetyloacetamidzie (DMA). Otrzymaną mieszaninę umieszcza się w odpowiednim naczyniu. W przypadku wyższych temperatur (>400 K) stosowane są teflonowe wkładki umieszczane w autoklawach z stali nierdzewnej. Natomiast, gdy możliwa jest synteza w niższych temperaturach (<400 K) możliwe jest zastosowanie naczyń szklanych [7], [35]. Syntezę przeprowadza się w podwyższonych temperaturach, dokładniej w temperaturach wyższych niż temperatura wrzenia użytego rozpuszczalnika. W opisanych warunkach

dochodzi również do wzrostu ciśnienia. Metoda ta nosi wówczas nazwę solwothermalnej (lub hydrothermalnej, jeśli zastosowanym rozpuszczalnikiem jest woda) [57]. O metodzie nonsolvothermalnej mówimy, gdy synteza prowadzona jest w temperaturze pokojowej i ciśnieniu otoczenia, co czyni ją bardziej ekonomiczną [7][35]. W tym przypadku ciepło nie jest konieczne do rozpoczęcia procesu krystalizacji. Znane i opisane są syntezy solwothermalne wielu sieci metaloorganicznych, w tym UiO-66 [58], MOF-5 [59] czy MOF-74 [60]. Obie metody zaliczane są do klasycznych technik syntezy.

2.1.2. Metoda mechanochemiczna

Mechanochemia jest zaliczana do nowoczesnych, ekologicznych metod syntezy wielu związków organicznych, w tym także materiałów typu MOF. Polega ona na zastosowaniu siły mechanochemicznej, która indukuje zmiany fizyczne oraz zajście reakcji chemicznej. Dokładniej dochodzi od reorientacji wiązań wewnątrzcząsteczkowych i utworzenia kompleksów koordynacyjnych. Reakcja prowadzona jest w młynach kulowych lub moździerzach. Dodatkowo nie ma konieczności stosowania organicznych rozpuszczalników, co czyni ją tanią i ekologiczną, a także szybką [13], [35]. Kolejną zaletą jest wysoka wydajność reakcji i brak powstających produktów ubocznych. Do głównych wad zaliczyć jednak możemy wysokie nakłady energetyczne, możliwość zanieczyszczenia mieszaniny reakcyjnej czy niską odtwarzalność metody [56]. Po raz pierwszy metoda ta została zastosowana w syntezie sieci metaloorganicznej w 2006 roku, wskutek mieszania octanu miedzi $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ z kwasem izonikotynowym [61]. Ponad to, w pracy [62] przedstawiona została synteza ZIF-8 [62] metodą mechanochemiczną, możliwą do przeniesienia na skalę przemysłową.

2.1.3. Metoda mikrofalowa

Metoda ta opiera się na zastosowaniu promieniowania mikrofalowego (*Microwave radiation, MW*), które oddziałuje na roztwór rozpuszczonego metalu i ligandu. Dochodzi do oddziaływania elektromagnetycznego promieniowania MW z ładunkiem elektrycznym, pochodzącym od polarnego rozpuszczalnika, cząsteczek rozpuszczonych lub elektronów. Wzrasta energia kinetyczna cząstek, podwyższa się temperatura układu, wskutek czego cząsteczki częściej zderzają się ze sobą. Przyspiesza to proces nukleacji oraz krystalizacji [13], [35]. Sposób ten gwarantuje szybką syntezę, o kontrolowanej krystalizacji oraz dobrej dystrybucji rozkładu wielkości porów. Metoda jest także energooszczędna, charakteryzuje się bardzo wysoką wydajnością oraz czystością. Wymagany jest jednak

specjalistyczny sprzęt, a ze względu na jej specyfikę, przeniesienie jej na skalę przemysłową byłoby bardzo trudne [56]. Metoda jest jednak stosowana w syntezie sieci MOF jako zamiennik do metody solwotermalnej. W taki sposób zsyntezowano MIL-100 (Al) [63] czy UiO-66 (Zr/Hf) [64].

2.1.4. Metoda sonochemiczna

Sposób ten oparty jest na promieniowaniu ultradźwiękowym o zakresie energii 20 kHz – 10 MHz. Istotny jest tutaj dobór rozpuszczalnika, ponieważ wskutek interakcji ultradźwięków z rozpuszczalnikiem dochodzi do powstania ciśnienia. Ciśnienie natomiast odpowiedzialne jest za wystąpienie zjawiska kawitacji. Związane jest ono z powstawaniem bąbelków rozpuszczalnika, które następnie rosną i zapadają się, czemu towarzyszy wzrost ciśnienia powyżej 500 atm i wzrost temperatury powyżej 5000 K [13], [35]. Metoda ta jest szybka, ekologiczna i stosunkowo tania. Ponad to, zapewnia otrzymanie cząstek małej wielkości [56]. Dodatkowo bardzo często stosowana jest w syntezie nanocząstek. W literaturze opisano syntezę MIL-140A (Hf/Zr) [65], HKUST-1 [66] czy MOF-5 [67] metodą sonochemiczną. Warto zauważyć, że sieci metaloorganiczne MIL-140A (Hf/Zr) zostały zsyntezowane po raz pierwszy w zespole prof. P. Jodłowskiego, oraz opublikowane w czasopiśmie *Ultrasonics Sonochemistry* którego również jestem współautorką [65].

2.1.5. Metoda elektrochemiczna

W tym przypadku część metaliczna MOF wprowadzana jest w postaci anody, natomiast część organiczna zostaje rozpuszczona wraz z elektrolitem. Pod wpływem przyłożenia odpowiedniego napięcia, dochodzi do rozpuszczenia metalu, a następnie wytrącenia jego jonów na powierzchni elektrody. Jony te reagują z rozpuszczonym ligandem, tworząc w ten sposób sieć metaloorganiczną. Metoda ta charakteryzuje się wysoką czystością, jest szybka, tania i odtwarzalna. Jednakże jest ciężka do przeskalowania [35]. W literaturze opisano syntezę drogą elektrochemiczną następujących MOFów: HKUST-1 czy MIL-53 (Al) [68].

2.1.6. Metoda jonotermiczna

Metoda ta w pewnym stopniu jest analogiczna do metody solwotermalnej, jednak zamiast rozpuszczalnika używane są ciecze jonowe. Cechują się one niską lotnością, wysoką stabilnością termiczną czy wysoką przewodnością jonową. Ich zastosowanie podczas

syntezy materiałów MOF daje wiele możliwości, między innymi efekt chiralny czy kontrolowaną syntezę. Metoda ta uznawana jest za ekonomiczną i ekologiczną [13], [69].

2.1.7. Metoda dyfuzyjna

Podstawą tej metody syntezy sieci metaloorganicznych jest zjawisko dyfuzji. Zachodzi ona pomiędzy dwoma roztworami. W jednym z nich znajduje się rozpuszczony ligand, a w drugim rozpuszczony metal. Dochodzi do reakcji i powstania sieci MOF, a dzięki powolnemu i stopniowemu procesowi syntezy, powstała sieć charakteryzuje się dużymi wielkościami kryształów i wysokim stopniem uporządkowania struktury. Możliwa jest obserwacja i kontrola procesu krystalizacji, niemniej jednak proces jest czasochłonny i trudny do przeskalowania [13]. Oprócz dyfuzji w fazie ciekłej, znana jest również dyfuzja w żelu czy w fazie gazowej [35].

2.1.8. Metoda suszenia rozpyłowego

Metoda ta skupia się na atomizacji roztworu zawierającego elementy budulcowe sieci metaloorganicznej, z użyciem układu dwóch dyszy. Dysza wewnętrzna zawiera jeden lub więcej roztworów prekursorów MOFa, przy czym roztwory te wstrzykiwane są do dyszy z określoną prędkością. Zewnętrzna dysza posiada natomiast azot lub sprężone powietrze. Następnie roztwór jest rozpylany na mikrokrople, a każda z nich jest podgrzewana przez wspomniany gaz, wskutek czego dochodzi do odparowania rozpuszczalnika. Prowadzi to do zwiększenia stężenia elementów budulcowych MOFa oraz do syntezy sieci metaloorganicznej [35].

2.1.9. Chemiczne osadzanie z fazy gazowej

Metoda ta jest znana i powszechnie stosowana podczas wytwarzania półprzewodników. Określana jest mianem bezrozpuszczalnikowej i sprawdza się w syntezie materiałów krystalicznych. Początkowo dochodzi do powstania cienkiej warstwy tlenku metalu z odparowanego metalu i tlenu. Następnie odparowany ligand zostaje umieszczony na warstwie metalu i dochodzi do krystalizacji, co skutkuje powstaniem sieci [35].

2.2. Metody charakterystyki materiałów typu MOF

Po odpowiednim zsyntezowaniu sieci metaloorganicznych, konieczna jest ich szczegółowa charakterystyka przy zastosowaniu metod fizykochemicznych. Pozwala

nam ona na poznanie i ocenę fizykochemicznych właściwości sieci, jej morfologii oraz topologii. Podstawową metodą charakterystyki MOF jest proszkowa dyfraktometria rentgenowska (*Powder X-ray Diffraction, PXRD*). Porównując otrzymany doświadczalnie dyfraktogram z danymi dostępnymi w literaturze możemy potwierdzić prawidłowość syntezy. Badanie to jest szczególnie istotne, gdyż stanowi bardzo ważną informację na temat krystaliczności lub amorficzności struktury. Inną odmianą tej techniki jest tzw. dyfrakcja pojedynczego kryształu (*Single Crystal X-ray Diffraction*). Jest ona bardziej precyzyjna, gdyż jak sama nazwa wskazuje pozwala na wyznaczenie pojedynczego kryształu struktury, co niesie ze sobą bardzo wiele informacji na temat materiału. Technika ta jest jednak wymagająca i aby mogła zostać przeprowadzona konieczna jest odpowiednia wielkość kryształu 5 – 10 μm . Możliwe jest także zastosowanie neutronowej dyfrakcji promieniowania rentgenowskiego X. Metoda ta jest rzadko stosowana ze względu na konieczność użycia deuteru, co generuje dodatkowe koszty [5], [70]. W celu monitorowania krystalizacji sieci MOF możliwe jest także zastosowanie techniki polegającej na rozpraszaniu promieniowania pod małym i szerokim kątem (*Small- and Wide-Angle Scattering, SAXS/WAXS*). Ten rodzaj promieniowania może być ponadto zastosowany w technice rentgenowskiej spektroskopii fotoelektronu (*X-ray photoelectron spectroscopy, XPS*) oraz rentgenowskiej spektroskopii absorpcyjnej (*X-ray absorption spectroscopy, XAS*). Pierwsza z nich jest stosowana w celu dokonania bardzo dokładnej charakterystyki powierzchni. Możliwe jest poznanie elementów budujących, struktury elektronowej czy stanów utlenienia. Druga natomiast stosowana jest w badaniach stanu chemicznego czy odległości między atomami [5]. Inną techniką, opierającą się na promieniowaniu podczerwonym jest spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera (*Fourier-transform infrared spectroscopy, FTIR*). Pozwala ona na monitorowanie obecnych w materiale grup funkcyjnych oraz może być stosowana w celu oceny stopnia degradacji materiału, efektywności załadowania innych cząstek, np. substancji terapeutycznych do struktury MOFów czy także potwierdzenia sfunkcjonalizowania powierzchni struktury np. poprzez wprowadzenie dodatkowych grup funkcyjnych. Znanych i stosowanych jest kilka technik FTIR [5]. Najszybszą, oraz równocześnie najbardziej dokładną metodą jest spektroskopia osłabionego całkowitego odbicia (*Attenuated Total Reflectance, ATR*). Innymi metodami są spektroskopia transmisyjna FTIR, w której stosujemy pastylki wykonane z samego materiału (tzw. pastylki samonośne) lub z dodatkiem KBr, oraz spektroskopia rozproszonego odbicia (*Diffuse Reflectance Infrared*

Fourier Transform Spectroscopy, DRIFTS) [70]. Ostatnia z wymienionych cechuje się szczególnie dużą dokładnością, jeśli chodzi o analizę powierzchni struktury. Komplementarną metodą do FTIR jest spektroskopia Ramanowska. Pozwala ona na wyznaczenia tych drgań i wiązań w cząsteczce, które są niewidoczne w spektroskopii w podczerwieni [71]. Parametry takie jak powierzchnia właściwa, a dokładniej jej wielkość, rozmiar porów czy ich dystrybucja są możliwe do wyznaczenia za pomocą technik sorpcyjnych jak niskotemperaturowa sorpcja azotu. Morfologia i topologia powierzchni mogą być wyznaczona za pomocą skaningowej mikroskopii elektronowej (*Scanning Electron Microscopy, SEM*) lub transmisyjnej mikroskopii elektronowej (*Transmission Electron Microscopy, TEM*). Techniki te pozwalają na wyznaczenie wielkości i rozmiaru kryształów sieci metaloorganicznej [5], [70]. Połączenie tych dwóch technik określane jako skaningowa transmisyjna mikroskopia elektronowa (*Scanning Transmission Electron Microscope, STEM*) daje możliwość poznania elementów budulcowych oraz struktury kryształu. Przydatna w charakterystyce MOFów jest również spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (*Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, NMR*). Z jednej strony, dzięki tej technice możliwe jest określenie czystości materiału czy obecności rozpuszczalnika w porach. Z drugiej strony służy także do ustalenia interakcji lek – struktura MOF oraz dokładnego położenia leku. Stabilność sieci metaloorganicznych pod wpływem temperatury określana jest poprzez zastosowania analizy termogravimetrycznej (*Thermogravimetric analysis, TGA*) [5], [70]. Wraz z podwyższeniem temperatury do pewnego poziomu rozpoczyna się proces degradacji sieci MOF i utrata określonych fragmentów jego szkieletu. Badanie to jest konieczne do poznania odporności temperaturowej materiału. Czasami TGA połączone jest z spektrometrią mas (*mass spectrometry, MS*), dzięki czemu wiemy jaki fragment zostaje utracony przy jakiej wartości temperatury oraz jak przebiega dekompozycja strukturalna sieci. Możliwe jest także ilościowe określenie składu pierwiastkowego, co jest szczególnie ważne, gdy materiał posiada na swojej powierzchni dodatkowe elementy jak np. nanocząstki metali stosowane w celach katalitycznych czy związki/metal po procesie adsorpcji. Wówczas stosowana jest technika spektroskopii z dyspersją energii/spektroskopii rentgenowskiej z dyspersją energii (*Energy dispersive spectroscopy/Energy dispersive X-ray spectroscopy, EDS/EDX*) [5].

Jak więc widzimy metod charakterystyki materiałów MOF jest bardzo dużo. Możliwe jest dokładne poznanie budowy sieci metaloorganicznych, zachodzących interakcji,

porowatości, krystaliczności, wielkości i rozmiaru kryształów, obecności grup funkcyjnych i dodatkowych cząsteczek takich jak leki. Ponad to możemy określić czystość materiału, powierzchnię właściwą, rozkład porów, a nawet mechanizm degradacji i termiczną stabilność. Dodatkowo, idąc o krok dalej możliwe jest zastosowanie metod chemii komputerowej jak np. teorii funkcjonałów gęstości (*Density Functional Theory, DFT*) i połączenie ich z metodami eksperymentalnymi. Pozwala to na pełną i kompleksową charakterystykę struktur MOF [72].

Sieci metaloorganiczne dają nam wiele możliwości, zarówno pod względem swojej budowy, wyboru metod syntezy, jak i charakterystyki. Ponad to, możliwa jest modyfikacja otrzymanych struktur poprzez celowe wprowadzanie czynników, wywołujących defekty strukturalne. Z drugiej strony możemy modyfikować zewnętrzną powierzchnię MOFów, dokonując tzw. funkcjonalizacji. Wymienione metody ingerencji w strukturę sieci metaloorganicznej dokładniej opisane zostaną w następnym rozdziale.

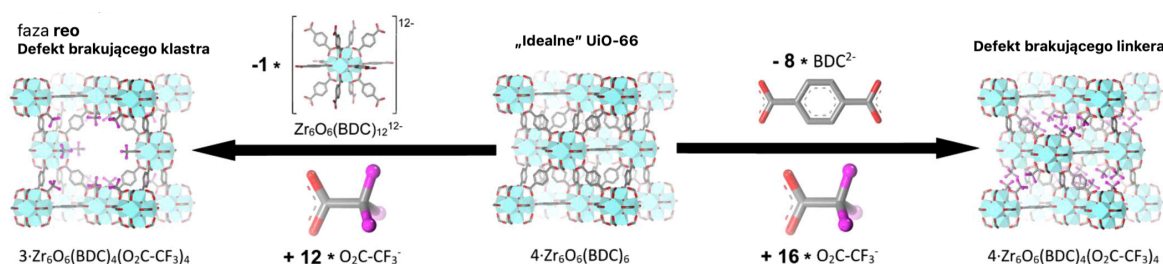
3. Defekty strukturalne i modyfikatory powierzchni

Sieci metaloorganiczne tworzą trójwymiarowe, porowate struktury o charakterze krystalicznym. Mają one różnorodne właściwości, zależne między innymi od budowy sieci. Zaobserwowano również struktury w których brakuje łączników organicznych, bądź węzłów metalicznych, określając je mianem defektów strukturalnych. Ponad to, zauważono, że występowanie wspomnianych defektów wpływa na cechy fizykochemiczne materiałów MOF. Przykładowo sieć posiada bardzo dobre właściwości katalityczne, wskutek obecności większej liczby centrów aktywnych, w tym centrów kwasowych Lewisa i Brønsteda. Ponad to, ich występowanie wpływać może na właściwości adsorpcyjne oraz porowatość struktury [73]. W związku z powyższym rozpoczęto badania dotyczące wpływu defektów na strukturę sieci metaloorganicznych oraz jej właściwości, a także rozpoczęto poszukiwanie związków, którymi można celowo zdefektować strukturę sieci. Zagadnienia te nazywano inżynierią defektów, a dokładniej zostały one omówione w poniższym podrozdziale. W przypadku zewnętrznej struktury MOFów, również możliwe jest wprowadzenie modyfikacji. Zmiany te związane są jednak z obecnością w strukturze MOF grup funkcyjnych albo związków, co określono jako funkcjonalizacja MOF.

3.1. Inżynieria defektów sieci metaloorganicznych

Jak już wspomniano powyżej możliwe jest uzyskanie sieci metaloorganicznej posiadającej defekty. Po raz pierwszy zjawisko to zostało zaobserwowane przez zespół Behrens'a et al. w 2011 roku [74]. Naukowcy odnotowali pojawienie się wspomnianych nieprawidłowości w strukturze UiO-66 na skutek dodania kwasu monokarboksylowego, który później zyskał miano modulatora struktury. Dodatek modulatora wpływa na stabilność sieci MOF, jej reaktywność czy wspomnianą porowatość. Modulatorami sieci metaloorganicznych mogą być kwasy zarówno organiczne, jak i nieorganiczne. Do najczęściej stosowanych kwasów organicznych zaliczamy: kwas mrówkowy [75], kwas octowy [75], [76], difluorooctowy [77], trifluorooctowy [77] czy kwas benzoowy [75], [78]. Wśród kwasów nieorganicznych to kwas solny oraz kwas fluorowodorowy są powszechnie używanymi modulatorami [73]. Na rodzaj wywołanego defektu wpływają czynniki takie jak rodzaj modulatora, w tym jego wartość stałej dysocjacji K_a oraz stężenie. Tak przykładowo kwas mrówkowy, octowy czy solny wpływają na liczbę kryształów oraz krystaliczność materiału, natomiast kwas benzoowy wpływa nie tylko na liczbę, ale także na rozmiar kryształów. Dodatkowo jego użycie daje wysoce odtwarzalne efekty. Duże znaczenie przy wyborze modulatora ma także jego wartość stałej dysocjacji K_a , a dokładniej parametr pK_a . Uznaje się, że kwasy o wartość pK_a większej niż 2 są zaliczane do kwasów o małej mocy. Im wartość tego parametru jest wyższa, tym moc kwasu niższa. Modulator musi charakteryzować się większą mocą niż ligand tworzący strukturę sieci MOF, czyli wartość pK_a modulatora musi być niższa niż łącznika organicznego. Wskutek tego dochodzi do rywalizacji między wprowadzonym modulatorem, a ligandem o miejsce przy centrum metalicznym. Jeżeli modulator zwiąże się preferencyjnie, nie dochodzi do przyłączenia się ligandu, a tym samym powstaje defekt w strukturze MOFa. W praktyce wyróżniamy dwa typy defektów strukturalnych: defekt brakującego klastra (ang. *Missing node*) i defekt brakującego linkera (ang. *Missing linker*), co przedstawiono na Rysunku 7 [77]. Pierwszy z nich, odnosi się do fazy reo i dotyczy zmniejszonej łączności linkerów. Dokładniej wskutek braku centrum metalicznego, linkery nie mają możliwości przyłączenia się, co zakłóca równowagę ładunkową. Zostaje ona zrekompensowana poprzez dołączenie jonów pochodzących od modulatora i odwzorowanie geometrii brakującego klastra. Zjawisko to zostało odkryte przez zespół Goodwina [79], po dodaniu kwasu mrówkowego podczas syntezy sieci UiO-66. Zaobserwowano przyłączenie się 8 ligandów do centrum metalicznego

$\text{Zr}_6(\text{OH})_6\text{O}_4(\text{CO}_2)_{12}$, podczas gdy dla „idealnego” UiO-66 liczba przyłączonych ligandów wynosi 12 [79]. Drugi z defektów – defekt brakującego linkera – związany jest z wspomnianą rywalizacją ligand – modulator oraz przyłączeniem modulatora do centrum metalicznego jako zastępczego linkera. Ponad to wykazano zależność rosnącej liczby defektów pod wpływem zwiększenia stężenia dodanego modulatora lub użycia modulatora o wyższej kwasowości i niższej wartości pK_a [73], [74], [75], [76], [80].

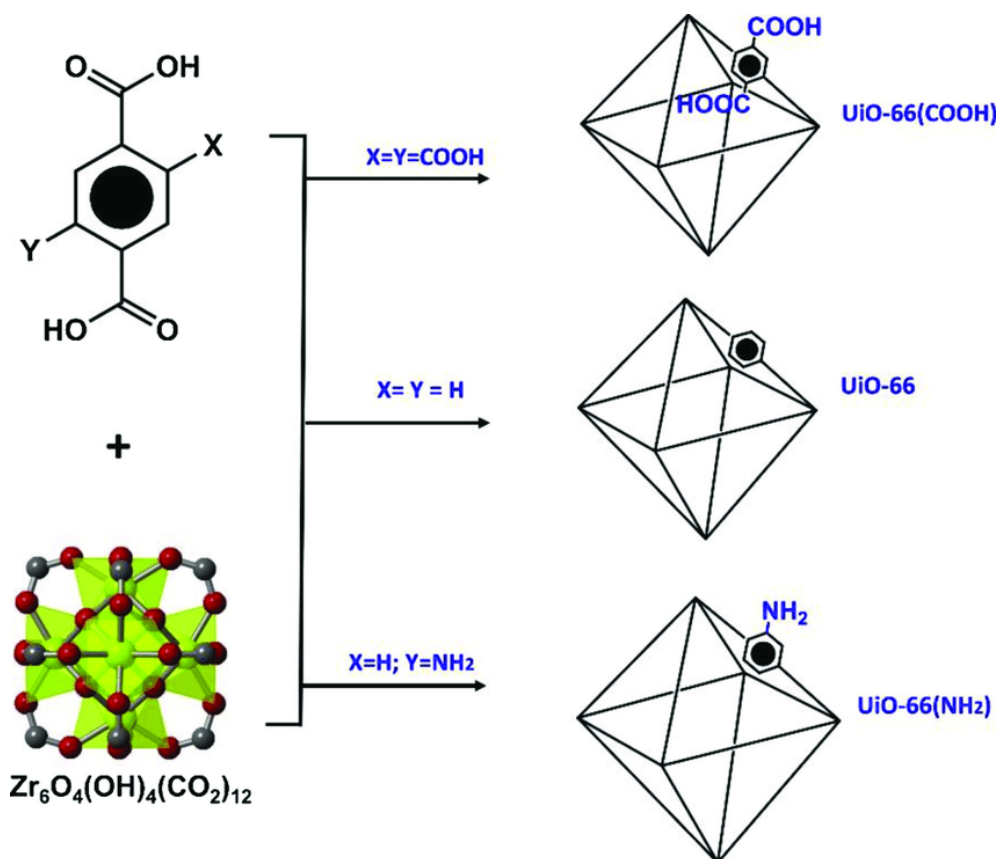


Rysunek 7. Różnice między „idealną” strukturą UiO-66, a defektami w formie brakującego linkera (po prawej) oraz brakującego klastra (po lewej) [77].

3.2. Funkcjonalizacja sieci metaloorganicznej

W szeregu prac dotyczących modyfikacji sieci MOF wykazano również metody na funkcjonalizację sieci MOF poprzez funkcjonalizację – dodatek grup funkcyjnych do linkera. Funkcjonalizacja MOF wpływa na cechy fizykochemiczne materiału. Zazwyczaj powoduje zmianę właściwości sieci MOF jak np. zmiany właściwości katalitycznych, fotokatalitycznych czy sorpcyjnych. Z drugiej strony przyczynia się do zmniejszenia stabilności termicznej, zmniejszenia powierzchni właściwej czy porowatości materiału [81], [82]. Jeżeli materiał MOF stosowany jest jako nośnik substancji leczniczej, obecność grup funkcyjnych na powierzchni, może spowodować wolniejszą i bardziej stopniową kinetykę uwalniania, choć często mniej efektywną. Osiągane są także wysokie stopnie załadowania substancji leczniczych w MOFach posiadających sfunkcjonalizowaną powierzchnię [83]. W funkcjonalizacji sieci MOF są następujące grupy funkcyjne: $-\text{NH}_2$ [81], [82], [83], $-\text{COOH}$ [84], $-\text{OH}$ [85] oraz $-\text{SO}_3\text{H}$ [86], [87], [88]. Potwierdzono zwiększenie obecności centrów kwasowych, a tym samym wzrost katalitycznych właściwości MOFa po funkcjonalizacji grupami $-\text{COOH}$ [84] oraz $-\text{SO}_3\text{H}$ [86], [87], [88]. Dodatek grupy $-\text{OH}$ zwiększy luminescencję sieci metaloorganicznej, co może mieć zastosowanie w detekcji związków za pomocą struktur MOF [85]. Grupa $-\text{NH}_2$ została natomiast zastosowana w sieciach metaloorganicznych stosowanych

w celach biomedycznych. Dokładniej, przebadano UiO-66-NH₂ jako nośnik cisplatyny w terapii antynowotworowej. Odnotowano wysokie stopnie załadowania leku do sieci metaloorganicznej, bardziej wydajną kinetykę uwalniania leku oraz zmniejszenie skutków ubocznych terapii wskutek stopniowego uwalniania chemioterapeutyku [83]. W literaturze znaleźć można przykłady funkcjonalizacji sieci metaloorganicznej UiO-66 za pomocą -Br, -H, -NO₂, -Cl, -CH₃ oraz -2CF₃ [89], [90]. Na rysunku poniżej przedstawiono schematyczny sposób funkcjonalizacji powierzchni UiO-66 [91].



Rysunek 8. Funkcjonalizacja sieci UiO-66 poprzez obecność grup funkcyjnych [91].

4. Zastosowanie sieci metaloorganicznych

Sieci metaloorganiczne znajdują zastosowanie w różnorodnych dziedzinach, od przemysłu ciężkiego, poprzez elektrotechnikę, aż do medycyny i farmacji. Materiał dobiera się do konkretnych zastosowań w oparciu o jego cechy takie jak: stabilność termiczna czy chemiczna, powierzchnia właściwa, pojemność sorpcyjna, przewodnictwo elektronowe, właściwości katalityczne, magnetyczne czy toksyczność biologiczna. Istnieją także możliwości modyfikacji materiału poprzez wywołanie defektów strukturalnych, dodatek grup funkcyjnych czy powleczenie powierzchni MOFa,

co umożliwia nadanie nowych cech danemu materiałowi, a tym samym nowych aplikacji. Przykładowo możliwa jest taka modyfikacja powierzchni sieci metaloorganicznych, która z jednej strony sprawi, że materiał będzie wysoce stabilny w warunkach panujących w organizmie, a z drugiej strony dotrze bezpośrednio do chorej komórki, tkanki czy narządu wydzielając upakowany w strukturze lek. Innym przykładem jest wzbogacenie powierzchni o nanocząstki, które zwiększą właściwości katalityczne sieci metaloorganicznej [92]. Zastosowań MOFów jest bardzo dużo, a z roku na rok eksplorowane są nowe dziedziny nauki, w których materiały te mogą zostać potencjalnie zastosowane. Ponadto rośnie liczba nowych struktur MOF, co tylko podkreśla duże zainteresowanie i ich przyszłościowy charakter [1]. W tym rozdziale skrótowo omówię najbardziej powszechne zastosowania sieci metaloorganicznych z pominięciem aplikacji biomedycznych, których temat poruszony zostanie w osobnym rozdziale pracy.

4.1. Katalityczne zastosowania sieci metaloorganicznych

Sieci metaloorganiczne posiadają dobrze zdefiniowaną budowę i mikroporowaty charakter. Dodatkowo w strukturze występują nienasycone centra metaliczne, a wszystkie te cechy nadają omawianym strukturą właściwości katalitycznych. Ponad to, posiadają unikatowe środowisko koordynacji metalu, które jest niemożliwe do osiągnięcia w roztworze, dlatego też, znajdują potencjalne zastosowanie jako katalizatory heterogeniczne w reakcjach organicznych [92]. Bardzo dobrym przykładem jest zastosowanie UiO-66 czy MIL-100 jako katalizatorów w reakcji acylacji Freidel’a-Crafts’a [30]. Materiały zostały sfunkcjonalizowane poprzez wprowadzenie na ich powierzchni grup sulfonowych $-SO_3H$. Aktywność przygotowanych MOFów oceniono i porównano z komercyjnie dostępnymi katalizatorami. Podkreślono dużą efektywność sieci metaloorganicznych, a także bardzo łatwą ich regenerację i możliwość wtórnego użycia bez straty aktywności, co jest jedną z najważniejszych cech, jeśli chodzi o zastosowanie przemysłowe [30]. Za pomocą sieci metaloorganicznej NU-1000 udało się opracować silnie kwasowe katalizatory oparte na centrach Brønsteda, które znalazły zastosowanie w reakcji izomeryzacji o-ksylenu [93]. Dodatkowo zaobserwowano, że elektroujemność i stan utlenienia części metalicznej MOFa wspomaga i zwiększa efektywność reakcji utleniania alkoholi prowadzonej na katalizatorach wanadowych. Świadczy to o tym, że same MOFy mogą znaleźć zastosowanie nie tylko jako katalizatory, ale także jako dodatki do katalizatorów [94]. Innym podejściem jest zastosowanie nanocząstek metali na powierzchni sieci metaloorganicznej. Wprowadzenie

takich metali jak złoto, srebro, platyna czy pallad zwiększa aktywność katalityczną MOFów, czyniąc je tym samym bardziej efektywnymi. Możliwe jest także zastosowanie dwóch różnych nanocząstek, tworząc tak zwane centra bimetaliczne. Tak zmodyfikowane materiały znalazły zastosowanie w reakcji oksydacji metanu, redukcji CO₂ do metanolu czy produkcji wodoru [95].

4.2. Magazynowanie gazów z zastosowaniem MOFów

Kolejnym zastosowaniem sieci metaloorganicznych jest magazynowanie gazów. Duże znaczenie ma ich porowata struktura i powierzchnia właściwa, która umożliwia zaadsorbowanie cząstek wielu związków chemicznych. Zaobserwowano, że im większa porowatość, a tym samym objętość porów, tym możliwe jest magazynowanie większej ilości gazów stosując przy tym podwyższone ciśnienie [29], [96]. Przebadano możliwości magazynowania metanu przy temperaturze 298 K i ciśnieniu 65 bar stosując HKUST-1. Osiągnięto pojemność magazynowania na poziomie 216 mg/g materiału [97]. Poza metanem, przeprowadzono badania nad możliwościami przechowywania dwutlenku węgla i wodoru, co jest aktualnym problemem obecnych czasów, biorąc pod uwagę rosnące restrykcje środowiskowe. Za pomocą MOF-210 udało się zmagazynować CO₂ w ilości 2870 mg/g przy temperaturze pokojowej i ciśnieniu 50 bar [97]. Podobne badania przeprowadzono dla H₂. Zastosowano MOF-5 oraz obniżone ciśnienie, uzyskując magazynowanie na poziomie 3,6 wt.% [98]. Potwierdzono możliwości użycia MOFów jako materiałów do przechowywania gazów, nawet przy obniżonym ciśnieniu co może mieć bardzo duże znaczenie w praktyce.

4.3. Oczyszczanie i separacja gazów przy zastosowaniu struktur MOF

Sieci metaloorganiczne znajdują również zastosowanie w procesach oczyszczania i separacji gazów. Jest to bardzo istotny proces w instalacjach przemysłowych. Takie zastosowanie jest możliwe, głównie dzięki bardzo dużej powierzchni właściwej materiałów, kontrolowanym rozmiarom porów oraz możliwości projektowania materiałów o cechach dostosowanych do konkretnego zastosowania. Sieci metaloorganiczne działają jako separatory, zamykają cząsteczki danego gazu w porach, tym samym oczyszczając mieszaniny gazowe. Przebadano proces separacji CO₂ z powietrza, uzyskując wydajność 8,1 wt.% przy warunkach 0,39 mbar i 25 °C [99].

Stawia to MOFy w świetle zainteresowań naukowców z całego świata, biorąc pod uwagę możliwości ich zastosowania w oczyszczaniu powietrza czy innych mieszanin gazowych z CO₂, który obecnie stanowi bardzo duże zagrożenie ekologiczne. W podobny sposób, naukowcy dokonali adsorpcji N₂ stosując UiO-66-NH₂, osiągając wartość adsorpcji równą 85 vol.% i bardzo wysoką selektywność [100].

4.4. Elektrochemiczne właściwości MOFów

W przypadku właściwości elektrochemicznych MOFów znajdują one różnorodne zastosowania. Jednym z nich jest detekcja, głównie jonów metali ciężkich, przykładowo w żywności czy wodzie. W literaturze znaleźć można zastosowanie MOFów w detekcji Pb²⁺. Jedna z grup badaczy [101] zsyntezowała sieć metaloorganiczną zbudowaną z liganda porfirynowego sfunkcjonizowanego DNA, który działał jako wysoce efektywna sonda do detekcji jonów ołowiu [101]. Kolejno Kuang et al. [102] zsyntezowali ZnO@ZIF-8 jako selektywną sondę wykrywającą H₂O₂ [102]. W innym przypadku grupa naukowców pod przewodnictwem Rieter et al. [103] zastosowała lantanowe MOFy, a więc takie oparte na Eu³⁺, Gd³⁺ czy Tb³⁺ do detekcji kwasu dipikolinowego, który wytwarzany jest przez przetrwalnikowe formy mikroorganizmów. Detekcja ta polegała na luminescencyjnej odpowiedzi MOFa w obecności wspomnianego kwasu [103]. Taka elektrochemiczna biodetekcja jest bardzo precyzyjna, ponieważ opiera się na rozpoznawaniu konkretnego związku chemicznego, za pomocą biomolekuł lub MOFów o odpowiednio sfunkcjonalizowanych powierzchniach czy też zmodyfikowanych linkerach. Biodetekcja z zastosowaniem MOFów jest bardzo ważna, szczególnie w zastosowaniach medycznych. Za główne jej cechy uznaje się: szybki czas trwania, prostotę wykonania materiału, powtarzalność i bardzo wysoką selektywność. Podczas detekcji dochodzi do interakcji między biomolekułą, a związkiem rozpoznawanym, co skutkuje obserwowalnym efektem w postaci zmiany konkretnych parametrów takich jak właściwości elektronowe, zamiany energii chemicznej w elektryczną na skutek reakcji utleniania i redukcji (redox) lub efektem wizualnym. Porównania parametrów, a tym samym efektywności detekcji, najczęściej dokonuje się na skutek obserwacji elektrody pomiarowej i elektrody odniesienia [31], [104]. Poza zastosowaniem MOF jako detektorów, znalazły zastosowanie także jako baterie, szczególnie litowo-jonowe, bądź litowo-siarkowo-jonowe. Działanie baterii opiera się na magazynowaniu energii chemicznej, a następnie zamianie jej na energię elektryczną. W tym przypadku MOFy mogą stanowić alternatywę dla grafenowych elektrod występujących w bateriach

litowych, ze względu na limity dostarczanego prądu, które posiada grafen (372 mAh/g) [31]. Doskonałym przykładem może być $\text{SnO}_2@\text{MIL-101}(\text{Cr})$ charakteryzujący się wysoką trwałością baterii oraz zapewniający wysoką szybkość jej ładowania [105]. Wydajność takich potencjalnych baterii wynosi 520 mAh/g po 100 cyklach ładowania, co w porównaniu do grafenu stanowi bardzo wysoką wartość [105]. Poza tradycyjnymi bateriami, sieci metaloorganiczne znalazły zastosowanie jako nadprzewodniki [31], [106], [107]. Nadprzewodniki cechują się dużą szybkością przesyłania energii oraz zdolnościami wielokrotnego ponownego ładowania, dzięki możliwości magazynowania ładunku elektrycznego w elektrycznej warstwie podwójnej. Największym potencjałem spośród sieci metaloorganicznych w tego typu aplikacjach wyróżniają się sieci metaloorganiczne z rodziny ZIF [108].

4.5. Zastosowanie MOFów o właściwościach magnetycznych

Kolejną możliwością zastosowania sieci metaloorganicznych jest użycie ich jako magnesów. Tego typu magnes molekularny posiadałby niską gęstość, dzięki czemu byłby lekki i dobry do zastosowań w urządzeniach elektrycznych. Ponadto, uporządkowana struktura przestrzenna sieci metaloorganicznych zapewnia porządek magnetyczny dalekiego zasięgu, dzięki interakcjom między warstwami MOFa. Możliwa jest także programowanie mocy, właściwości i czasu pracy magnesów opartych na MOFach, dzięki ich porowatej strukturze i możliwości modyfikacji sieci. Choć cechy takie jak silne sprzężenie magnetyczne i porowatość materiału wykluczają się wzajemnie, opracowano sposoby by sieci metaloorganiczne posiadały silną interakcję magnetyczną mimo odległości centrów spinowych. Jedną z strategii jest zastosowanie paramagnetycznych centrów metalicznych przyłączonych do diamagnetycznych organicznych łączników. W tym przypadku oddziaływania magnetyczne zachodzą poprzez mechanizm wymiany, a ich siła związana jest z temperaturą. Konieczne jest więc staranne dobranie obu elementów budulcowych MOFa [109]. Magnetyczne sieci metaloorganiczne najczęściej oparte są na metalach z grupy lantanowców, ze względu na ich wysokie liczby spinowe. W przypadku ligandów szczególnie promowane są kwasy z grupami cyjanowym, z tlenem czy azydki. Takie sieci metaloorganiczne o właściwościach magnetycznych posiadają wiele potencjalnych zastosowań, poza użyciem ich jako typowych magnesów [13], [109]. Naukowcy zwrócili szczególną uwagę na możliwość zastosowania ich jako

adsorbentów. Magnetyczne MOFy byłyby łatwe do oddzielenia i recyklingu, a sam sposób usuwania zanieczyszczeń prostszy i bardziej wydajny niż tradycyjna filtracja czy wirowanie [110]. Wu et al. [110] podjęli próbę zsyntezowania HKUST-1, którego powierzchnia została sfunkcjonalizowana Fe_3O_4 , a tak zaprojektowany materiał o właściwościach magnetycznych został zastosowany jako adsorbent dwóch leków: cyprofloksacyny i norfloksacyny. Osiągnięto adsorpcję na poziomie 538 mg/g i 513 mg/g, co stanowi bardzo wysoką wartość. W pracy [111] potwierdzono wysoką efektywność magnetycznego ZIF-8 sfunkcjonalizowanego Fe_3O_4 oraz grafenem jako adsorbent amfetaminy. Wspomniany adsorbent cechował się wysoką pojemnością adsorpcyjną, stabilnością i możliwościami regeneracji [111]. Nadal trwają badania nad syntezą i zastosowaniem magnetycznych sieci metaloorganicznych o lekkich masach, wyższych temperaturach pracy oraz oddziaływaniach magnetycznych dalekiego zasięgu.

4.6. Oczyszczanie wód z użyciem sieci metaloorganicznych

Sieci metaloorganiczne, ze względu na cechy fizykochemiczne, takie jak porowata struktura czy duże powierzchnie właściwe, z powodzeniem mogą zostać stosowane jako adsorbenty. W podrozdziale powyżej omówiłam ich użyteczność w adsorpcji gazów, natomiast teraz chciałabym skupić się na możliwości oczyszczania wód za pomocą struktur MOF. Sieci metaloorganiczne posiadają bardzo wysokie zdolności sorpcyjne, ponad to część z nich jest stabilna w roztworach wodnych i nadaje się do ponownego zastosowania, nawet po kilku recykłach. Takie cechy podkreślają ich możliwości we wspomnianej aplikacji. Przebadano potencjalne mechanizmy procesów adsorpcji zachodzące na sieciach metaloorganicznych [32]. Najczęściej obserwowalnym jest występowanie oddziaływań elektrostatycznych pomiędzy powierzchnią MOFa, a zanieczyszczeniem posiadającym przeciwny ładunek. Ładunek powierzchni sieci metaloorganicznej zależy od pH roztworu [32]. Kolejną interakcją zwiększającą efektywność usuwania zanieczyszczenia jest występowanie wiązań wodorowych. Taka sytuacja ma miejsce zazwyczaj, gdy powierzchnia MOFa jest sfunkcjonalizowana grupami funkcyjnymi: $-\text{NH}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{OH}$ czy $-\text{COOH}$ [32]. Zaobserwowano także możliwość występowania oddziaływań π - π , pomiędzy adsorbentem, a pierścieniem benzenu, co także wpływa na skuteczność adsorpcji [32]. W niektórych przypadkach mamy do czynienia z oddziaływaniem typu kwas-zasada. Zostało to udokumentowane dla MIL-101- NH_2 (Cr), którego powierzchnia wykazuje charakter kwasowy, a zaadsorbowany naproksen z grupami $-\text{COOH}$ ma charakter zasadowy. W porównaniu

z neutralnym MIL-101 (Cr) sorpcja zachodziła w sposób bardziej wydajny, co pokazuje, że w niektórych przypadkach modyfikacja powierzchni sieci MOF powinna być uzależniona od adsorbowanego związku [112]. Niepolarne i nierozpuszczalne w wodzie związki są efektywnie adsorbowane przez hydrofobowe sieci metaloorganiczne jak ZIF-8. Związane jest to z występującymi oddziaływaniami hydrofobowymi [113]. Ostatnim, ale nie mniej ważnym mechanizmem adsorpcji jest selektywna adsorpcja zależna od rozmiaru porów. W tym podejściu konieczne jest dobranie materiału MOF o rozmiarze porów zbliżonym do rozmiaru cząsteczki adsorbowanej, co zapewni wysoką selektywność procesu [32]. W przypadku procesu oczyszczania wód jednym z największych problemów, a równocześnie wyzwaniem jest usuwanie farmaceutyków. Sieci metaloorganiczne wykazują duże możliwości w tym zakresie, ze względu na swoje cechy fizykochemiczne, ale równocześnie bardzo duże możliwości modyfikacji. Konieczny jest jednak wybór MOFów o niskich kosztach produkcji, dużych powierzchniach właściwych, możliwościach regeneracji materiału i ponownego użycia oraz wysokiej stabilności [114]. W literaturze odnotowano usuwanie antybiotyku amoksycyliny z ścieków za pomocą MIL-53 (Al). W procesie osiągnięto adsorpcję na poziomie 758,5 mg/g [115]. W innym badaniu naukowcy przebadali usuwanie różnorodnych grup antybiotyków stosując MOFy [116]. Przykładowo sulfachloropirydyna, antybiotyk z grupy sulfonamidów, zaadsorbowano na sieci HKUST-1, osiągając wydajność 384 mg/g [117]. Ponad to, sieć PCN-777 została użyta jako adsorbent znanego antybiotyku – cefaleksyny. W procesie udało się zaadsorbować około 442 mg leku na 1 g materiału [118]. Poza antybiotykami i lekami, sieci metaloorganiczne wykazały swoją użyteczność w usuwaniu produktów higieny osobistej z ścieków [119], barwników (m.in. rodaminy B [120]), a nawet opadów radioaktywnych (m.in. $^{99}\text{TcO}_4^-$ [121]).

5. Biomedyczne zastosowania struktur typu MOF

Sieci metaloorganiczne znajdują wiele potencjalnych zastosowań w medycynie i farmacji. Możliwość takiego zastosowania struktur MOF związana jest z ich cechami takimi jak: niska toksyczność, wysoka biokompatybilność, wysoka biodostępność czy możliwość osiągnięcia wysokiego stopnia załadowania leku do struktury. Ponad to udowodniono powolne i stopniowe uwalnianie leków z sieci metaloorganicznych oraz zachowania korzystnych i bezpiecznych dla człowieka kinetyk uwalniania leków [56]. Dodatkowo coraz więcej badań i publikacji naukowych skupia się na dokładnym przebadaniu wpływu struktur MOF na organizm człowieka, ich farmakokinetyki,

możliwej bioakumulacji, bądź biodegradacji czy szeroko pojętej toksyczności. Wyniki pierwszych badań dobrze rokują dla omawianych struktur, podkreślając bezpieczeństwo ich zastosowania w celach biomedycznych [40]. Bazując na obecnej wiedzy na temat MOFów, a także trendach pojawiających się na rynku medycznym i farmaceutycznym, naukowcy przebadali wiele potencjalnych zastosowań sieci metaloorganicznych, które szeroko omówiono w poniższych podrozdziałach. Wśród nich znaleźć można systemy przenoszenia leków [122], materiały hydrożelowe [123], [124], nowoczesne terapie z zastosowaniem mikroigieł [125] czy terapie antynowotworowe [126] oparte na sieciach metaloorganicznych. Z roku na rok wzrasta zarówno liczba zastosowań sieci metaloorganicznych jak i liczba publikacji naukowych w tym zakresie.

5.1. Systemy dostarczania leków

Zastosowanie sieci metaloorganicznych jako systemów dostarczania leków (*Drug Delivery System, DDS*) jest bardzo szeroko przebadane. Za pomocą sieci MOF podawane są leki antynowotworowe [127], standardowe niesteroidowe leki przeciwzapalne [128], leki przeciwbakteryjne [129] i wiele innych. Niepodważalną zaletą MOFów jest praktycznie nieograniczona możliwość projektowania struktur. Umożliwia to załadowanie zarówno małych, jak i dużych cząstek, a nawet biomolekuł, w zależności od wielkości porów sieci metaloorganicznej [5]. Dobór części metalicznej pozwala nam na kontrolowanie toksyczności materiału [40], natomiast części organicznej – na jej stabilność [130], [131]. Dzięki czemu możemy uzyskać zarówno bardzo stabilne materiały odporne na kwaśne środowisko żołądka [49], jak i niestabilne MOFy wydzielające lek w środowisku o obniżonej wartości pH, co sprawdzi się w przypadku terapii antynowotworowych [132]. Inną cechą MOFów jest szeroka możliwość modyfikacji struktury, dzięki czemu mogą transportować lek bezpośrednio do chorej tkanki czy narządu bądź z drugiej strony stanowić dodatkową ochronę dla sieci metaloorganicznej w ciele człowieka [122]. Możliwe jest także zastosowanie endogennych organicznych ligandów jak aminokwasy, peptydy, porfiryna czy sacharydy, które z jednej strony mogą uczynić materiał bardziej biobezpiecznym, a z drugiej natomiast mogą mieć przełomowe znaczenia w terapiach opartych na mRNA [133].

5.1.1. Docelowe systemy dostarczania leków oparte na MOFach

Idea celowanych systemów dostarczania leków, w głównej mierze, opiera się na funkcjonalizacji powierzchni sieci metaloorganicznej. Dołączony do powierzchni

związek ma ukierunkować nośnik do konkretnej, chorej tkanki czy narządu. W tym celu stosowanych może być wiele różnorodnych związków chemicznych, co zależne jest od przeznaczenia [134]. Celowane systemy dostarczania leków mają szczególnie duże znaczenie w chemioterapii, gdzie najważniejszym czynnikiem jest wzrost efektywności terapii i zminimalizowanie jej negatywnych skutków [135]. Węglowodany, w tym glikopolimery odgrywają ważną rolę w tego typu aplikacjach. Wykazują one bowiem wysokie powinowactwo do lektyn – białek wiążących cukry, znajdujących się na powierzchni komórek nowotworowych. W związku z tym sieć metaloorganiczna do której załadowano odpowiedni chemioterapeutyk oraz której powierzchni sfunkcjonalizowano glikopolimerem stają się zarówno odporna na warunki panujące w ciele człowieka, jak i z łatwością łączy się z komórką nowotworową, dzięki powstaniu słabego wiązania glikopolimer – lektyna. Następnie dochodzi do uwolnienia leku z MOFa bezpośrednio do otoczenia komórki rakowej. Czyni to terapię bardziej efektywną oraz ogranicza efekt przejścia leku, dzięki bezpośredniemu wydzieleniu leku do zainfekowanej komórki, tkanki czy narządu [136]. Takie podejście zostało przebadane przez zespół Duman i in. [136], gdzie MOF-808 załadowany dwoma chemioterapeutykami (fluksorydyną i karboplatiną) został sfunkcjonalizowany glikopolimerem poli(kwas akrylowy-mannoza-akrylamid) (PAAMAM). Naukowcom udało się opracować celowany DDS o szczególnie dużej efektywności wobec komórek raka wątroby HepG2 [136]. W przypadku raka płuc, udowodniono duże znaczenie białka RGD jako czynnika ukierunkowującego nośnik bezpośrednio do komórki nowotworowej. Zaproponowana terapia również polegała na funkcjonalizacji powierzchni sieci metaloorganicznej załadowanej chemioterapeutykami [137]. Kolejnym znanym i wysoce skutecznym czynnikiem służącym zwiększeniu celowości terapii antynowotworowej jest kwas foliowy. Wynika to z faktu obecności dużej liczby folianów – receptorów kwasu foliowego na powierzchni komórek nowotworowych, głównie na komórkach raka piersi [138], [139]. Grupa naukowców pod przewodnictwem Dong’a [138] przebadła MOF-808 oraz UiO-66, o zmodyfikowanej powierzchni za pomocą kwasu foliowego, jako nośniki znanego leku 5-fluorouracylu, w terapii antynowotworowej. Sieć MOF o zmodyfikowanej powierzchni dąży do przyłączenia się do odpowiedniego receptora na powierzchni komórki nowotworowej, po czym uwalnia chemioterapeutyk, prowadząc do apoptozy chorych komórek. Z kolei kwas laktobionowy i glicerytinowy zwiększają toksyczność, a tym samym efektywność terapii raka wątroby, co również zostało przebadane z zastosowaniem sieci metaloorganicznych, dokładniej

UiO-66-NH₂ załadowanej doksorubicyną [140]. Innym znanym, łatwo dostępnym i tanim czynnikiem kierującym jest kwas hialuronowy [141]. Wykazano jego wysoką skuteczność jako czynnika kierującego w przypadku wielu typów nowotworów, w tym układu krwionośnego, płuc czy piersi. Cząsteczka kwasu hialuronowego wpływa na wzrost hydrofilowego charakteru MOFa oraz jego stabilność, dzięki czemu może mieć duże znaczenie w przypadku dożylnego podania MOFów załadowanych lekiem [141]. Czynnikiem ukierunkowującym jest więc bardzo dużo. Mogą nimi być oprócz prostych związków takich jak wspomniane kwasy, także białka, polisacharydy, czy nawet przeciwciała [6]. Bardzo często związki te pełnią również rolę protekcyjną, chroniąc sieć metaloorganiczną przed przedwczesną degradacją [127].

5.1.2. Stymulowana odpowiedź nośników opartych na MOFach

O bardzo dużym znaczeniu MOFów jako systemów dostarczania leków świadczy fakt wrażliwości ich struktury na różnorodne czynniki. Ta cecha znajduje zastosowanie w stymulowanych DDS [26], [122]. Dokładniej, sieć metaloorganiczna załadowana lekiem, znajduje się w organizmie człowieka, a proces uwalniania leku rozpocznie się w miejscu o specyficznych warunkach takich jak podwyższona temperatura (MOFy wrażliwe na temperaturę) [26] czy obniżone pH (MOFy wrażliwe na odczyn środowiska) [25], [142]. Takie podejście zwiększa skuteczność leczenia. Z drugiej strony możliwe jest rozpoczęcie procesu degradacji struktury, a tym samym procesu uwalniania leku, za pomocą czynników zewnętrznych jak światło [143], pole magnetyczne [144] czy ciśnienie [143]. W tym przypadku również sieć metaloorganiczna powinna być dobrana bezpośrednio do przyszłościowego zastosowania. Wśród najbardziej znanych stymulowanych odpowiedzi wyróżniamy odpowiedź: zależną od wartości pH środowiska, związaną z zachodzącą reakcją redox, związaną z formowaniem się kompleksów opartych na adenozyntriofosforanie ATP, zależną od obecnych w środowisku jonów bądź H₂S, a także zależnych od światła, temperatury czy ciśnienia [26], [143]. Poniżej nastąpi krótkie omówienie każdego rodzaju stymulowanej odpowiedzi sieci metaloorganicznej.

A. Stymulowanie czynnikami wewnętrznymi

Stymulowanie za pomocą pH. Projektując sieć metaloorganiczną warto zwrócić szczególną uwagę na jej stabilność w zależności od warunków środowiska, takich jak odczyn. Część struktur typu MOF, jak np. ZIF czy MIL wykazują dużą wrażliwość

w środowiskach kwasowych. Czasami również wpływ na zmniejszoną stabilność w kwaśnych środowiskach mają występujące w strukturze wiązania (amidowe, poliacetylowe czy estrowe) bądź elementy powlekające strukturę (chitozan, karboksymetyloceluloza). Niestabilność sieci w takich warunkach ma jednak swoje zalety i może być wykorzystana do bardziej efektywnego uwalniania leku w określonych częściach organizmu. Kwasowe pH obserwowalne jest w środowisku nowotworu, endosomach czy lizosomach. Ponownie więc MOFy wrażliwe na kwaśne pH będą dobrymi nośnikami leków w terapiach antynowotworowych. Często w strukturze sieci metaloorganicznej, w kwaśnych odczynach, obserwujemy także protonowanie wiązań koordynacyjnych czy powstające oddziaływania elektrostatyczne, co przyspiesza i uskutecznia proces dostarczania leku [26]. MOF-74 oparty na cynku został użyty jak nośnik tritlenku arsenu, przy czym porównano kinetyki uwalniania związków w dwóch wartościach pH, kolejno 6 oraz 7. Zaobserwowano szybsze oraz bardziej wydajne uwalnianie leku w lekko kwaśnym środowisku [25]. Kolejnym przykładem sieci metaloorganicznej wrażliwej na kwaśne pH jest ZIF-8. Struktura ta bywa często badana pod kątem zastosowania w chemioterapii, właśnie dzięki możliwości wywołania odpowiedzi zależnej od wartości odczynu środowiska. Liang i in. [145] zaobserwowali tę zależność badając kinetykę uwalniania dokсорubicyny (DOX) z materiału kompozytowego DOX@ZIF-8 do trzech środowisk różniących się jedynie wartością pH. Dokładniej zastosowano środowiska o odczynie równym: 7,4; 6 i 5. Największą ilość uwolnionego DOX można było zaobserwować w medium o najniższym pH [145]. Sam MOF cechuje się bardzo dużą niestabilnością również w środowiskach jonowych, które sprzyjają jego szybkiej degradacji [132].

Stymulowanie zachodzącą reakcją redox. W tym przypadku reakcja redoks może być spowodowana obecnością glutationu (GSH), glukozy, bądź specyficznych enzymów. Glutation jest związkiem naturalnie występującym w ludzkim organizmie, jednak jego stężenie w komórkach rakowych osiąga wartość 100 – 1000 razy wyższą niż w zdrowych tkankach. Jest on czynnikiem silnie redukującym. Zauważono, że w obecności wiązań disiarczkowych łatwiej ulega utlenieniu. Skupiając się na sieciach metaloorganicznych, możliwe jest wykorzystanie obecności GSH i jego potencjału redukującego właśnie w DDS. Jedną ze strategii jest właśnie zastosowanie materiałów MOF opartych na wiązaniach disiarczkowych, które pod wpływem GSH ulegną redukcji, powodując degradację nośnika, a tym samym uwolnienie leku w miejscu występowania komórki

rakowej [143]. Przykładem może być sieć DTBA [146]. Lei i in. [146] udowodnili selektywne działanie DTBA jako nośnika stymulowanego obecnością GSH oraz niskiego pH celem dostarczenia kurkuminy do środowiska nowotworowego. Inna strategia odnosi się do użycia materiałów opartych na metalach zdolnych do redukcji jak Mn (IV) [146]. Opierając się na systemach dostarczania leków zależnych od obecności glukozy, konieczne jest zastosowanie MOFów wrażliwych na kwaśne środowisko. Jest to spowodowane faktem, iż glukoza zostaje rozłożona do kwasu glukonowego i H_2O_2 , który silnie zakwasza środowisko. W związku z powyższym system ten nie jest tak często stosowany, jeśli chodzi o stymulowanie odpowiedzi nośników opartych na sieciach metaloorganicznych. Jeśli powierzchnia MOFa powleczone jest związkiem mającym potencjał utleniający, może również nastąpić jego redukcja pod wpływem enzymów [143].

Odpowiedź stymulowana ATP. Adenozynotryfosforan, inaczej określany jako ATP, jest związkiem gromadzącym bardzo duże pokłady energii, jednak wysoce niestabilnym. Mimo tego, posiada zdolność do tworzenia wiązań koordynacyjnych z wolną parą elektronów zlokalizowaną w pierścieniu imidazolu, benzenu czy w grupie aminowej, co prowadzi do powstania kompleksów. Ta zależność jest podstawą do stymulowania wydzielania leków załadowanych do sieci metaloorganicznych [143]. Przykładem takiego zastosowania było załadowanie białka do ZIF-90 [147]. Pod wpływem obecności ATP ZIF-90 ulegał degradacji, uwalniając białko, a ATP połączyło się z Zn^{2+} tworzącym metaliczne centrum sieci. Co ważne, zaobserwowano możliwość przeniesienia makromolekuł o różnych rozmiarach i masie, do cytozolu komórkowego, za pomocą tak opracowanego systemu opartego na MOFach. Jest to przełomowe podejście, podkreślające dużą rolę sieci metaloorganicznych w przyszłościowych terapiach, skupiających się na biomolekułach [147].

Stymulowana odpowiedź wywołana H_2S . Zależność ta polega głównie na reakcji pomiędzy Cu^{2+} zawartą w sieci metaloorganicznej, a S^{2-} pochodzącą z H_2S , wskutek czego powstaje CuS , doprowadzając do rozkładu struktury MOF i uwolnienia zamkniętego leku. Opiera się to na konkurencyjnym oddziaływaniu między H_2S , a Cu oraz ligandem, z czego oddziaływanie z metalem jest silniejsze [143]. Dokonując dalszych, bardziej szczegółowych badań nad omawianym systemem, zauważono, że obecności jonów miedzi nie jest koniecznym warunkiem. Grupa naukowców pod przewodnictwem Zhao [142] opracowali bimetaliczny system Fe-ZIF-8, który posłużył jako nośnik

5-fluorouracylu. W tym przypadku również doszło do silnej interakcji między Fe, Zn i S, co przyczyniło się do efektywnego i wydajnego dostarczania leku [142]. Podobna sytuacja miała miejsce, gdy zastosowano sieć metaloorganiczną opartą na manganie [148].

Odpowiedź jonowo-zależna. Jest to odpowiedź stymulowana obecnością jonów. Jest ona bardzo istotna, zakładając praktyczne zastosowanie sieci metaloorganicznych jako nośników leków, ponieważ środowisko jonowe występuje w wszystkich płynach ustrojowych człowieka. Największe znaczenie mają tutaj jony Mg^{2+} , Pb^{2+} , Ca^{2+} , K^{+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} , PO_4^{3-} , HPO_4^{2-} . Podczas kontaktu sieci metaloorganicznych z wspomnianym środowiskiem jonowym dochodzić może do różnorodnych interakcji jak: wymiana jonowa, tworzenie wiązań konkurencyjnych, formowanie się kompleksu jonu metalu z kwasem nukleinowym. Przykładowo fosforany posiadają duże zdolności koordynacyjne, które zawdzięczają obecności atomu tlenu. Wskutek kontaktu MOFa z tego typu związkami dochodzi do interakcji rozpuszczonych jonów ze szkieletem sieci, powodując następnie zapadanie się struktury i wydzielanie leku [143]. Zjawisko to, wyjaśnia także zmniejszeni stabilności niektórych MOFów podczas kontaktu z roztworami jonowymi jak przykładowo roztwór symulujący płyn ustrojowy człowieka (*Simulated Body Fluid, SBF*) [131], [149].

B. Stymulowanie czynnikami zewnętrznymi

Odpowiedź stymulowana obecnością światła. Otrzymanie sieci metaloorganicznych wrażliwych na światło jest możliwe, jednak konieczna jest odpowiednia modyfikacja ligandu. Nowy ligand powinien być odpowiednio fotoczuły, w związku z czym sugeruje się wprowadzenie porfiryny, azobenzenodikaroksylianów czy antracenu [143]. Znanymi i obszernie badanymi są MOFy oparte na porfirynie jak PCN-222 [150], charakteryzujący się bardzo dobrymi właściwościami utleniającymi i wysoką fotowrażliwością. Inną strategią jest modyfikacja powierzchni sieci metaloorganicznych związkami zwiększającymi czułość na światło jak Ag_3PO_4 [151].

Odpowiedź zależna od temperatury. Niektóre z sieci metaloorganicznych wykazują niestabilność w wyższych temperaturach. Jest to spowodowane osłabieniem interakcji pomiędzy szkieletem MOFa, a wprowadzoną cząsteczką leku. Wiązanie π - π ulega osłabieniu, a w związku z tym cząsteczka leku bez problemów opuszcza sieć, tym samym zwiększając efektywność procesu uwalniania.

Odpowiedź zależna od ciśnienia. Zaobserwowano ciekawą zależność dotyczącą wpływu ciśnienia na efektywność oraz czas uwalniania leków z sieci metaloorganicznej [143]. Wzrost ciśnienia zmniejsza ilość uwolnionego leku, ale wpływa na znaczne wydłużenie procesu uwalniania. Choć zjawisko to nie zostało dokładnie przebadane oraz nie ma dużego znaczenia praktycznego, naukowcy spekulują, że zależność od ciśnienia może być wywołana różnym stopniem załadowania leku w strukturze [143], [152].

5.1.3. Nośniki magnetyczne oparte na MOFach

W literaturze udokumentowane zostały magnetyczne systemy przenoszenia leków oparte na sieciach metaloorganicznych. Zazwyczaj nośniki takie muszą w swojej budowie zawierać magnetyczny metal bądź występujące na powierzchni nanocząstki magnetyczne. Wówczas dzięki obecności zewnętrznego pola magnetycznego nośnik wraz z lekiem kierowany jest do określonego miejsca w ciele człowieka, gdzie następnie lek zostaje bezpośrednio uwolniony do chorej komórki, tkanki lub narządu [26], [143]. W celu nadania właściwości magnetycznych, bardzo często struktura sieci jest sfunkcjonalizowana Fe, Co, Ni oraz ich tlenkami [153]. Po otrzymaniu materiału o właściwościach magnetycznych i załadowaniu leku, przykładane jest zewnętrzne pole magnetyczne, które działa jako czynnik kierujący cząsteczkę. Eksperyment taki został przeprowadzony przez Zhanga [154], który dokonał modyfikacji UiO-66 za pomocą Fe_3O_4 , tworząc materiał magnetyczny, służący jako nośnik kwaśnego barwnika [154]. Innym przykładem było sfunkcjonalizowanie powierzchni ZIF-8 za pomocą CoFe_2O_3 , a następnie załadowanie doksorubicyną. Tak przygotowany materiał miał posłużyć jako nowoczesny nośnik chemioterapeutyku uwalnianego selektywnie pod wpływem promieniowania magnetycznego [144]. Magnetyczne struktury MOF są również stosowane w teranostyce, o czym będzie mowa w dalszej części pracy [155].

5.2. Sieci metaloorganiczne w diagnostyce chorób

Kolejnym typem biomedycznego zastosowania sieci metaloorganicznych jest ich zastosowanie w diagnostyce chorób, głównie chorób nowotworowych. Jest to możliwe dzięki luminescencyjnym właściwościom MOFów, bądź możliwością ich modyfikacji [156]. Wśród popularnych metod diagnostycznych opartych na sieciach metaloorganicznych wyróżniamy: magnetyczny rezonans jądrowy (*Magnetic Resonance Imaging, MRI*) [144], tomografia komputerowa (*Computed Tomography, CT*) [157], pozytronowa tomografia emisyjna (*Positron Emission Tomography, PET*) [158],

obrazowanie optyczne (*Optical Imaging, OI*) [159], obrazowanie fotoakustyczne (*Photoacoustic Imaging, PI*) [160]. Każda z tych technik jest wysoce efektywna i pozwala na szybką, bezbolesną i nieinwazyjną diagnozę opartą na fali świetlnej. Możliwość zastosowania MOFów dodatkowo podkreśla wszechstronność ich możliwości [156]. Mechanizm działania techniki MRI pozwala na ocenę obecności oraz wymiarów guza dzięki dwóm parametrom. Jednym z nich jest skrócenie czasu relaksacji podłużnej protonów wody, drugim natomiast zmniejszenie szybkości relaksacji poprzecznej [156]. Zastosowanie struktur MOF w MRI jest możliwe dzięki wykorzystaniu jonów metali o właściwościach paramagnetycznych jak Gd^{3+} czy Mn^{2+} [161]. Popularnym i mniej toksycznym metalem, który może posłużyć jako czynnik kontrastowy jest żelazo Fe, a MOFy oparte na żelazie stanowią dużą grupę, dobrze przebadanych i łatwych w syntezie materiałów [153]. CT daje możliwość uzyskania obrazu 3D obiektu na podstawie absorpcji bądź transmisji promieniowania rentgenowskiego X. Pierwiastki o wysokiej liczbie atomowej posiadają zdolność do tłumienia promieniowania X, dzięki czemu zwiększają kontrast między tkanką poddawaną obrazowaniu, a tkanką sąsiadującą. Pozwala to na uzyskanie obrazów wysokiej jakości oraz ułatwia postawienie diagnozy [156]. Sieci metaloorganiczne ponownie służą więc jako środki kontrastowe, ze względu na możliwość zastosowanie metali takich jak hafn Hf czy cyrkon Zr, o dużych liczbach atomowych [157]. Dochodzi wówczas do absorpcji promieniowania, a następnie przekształcenia fotonów promieniowania X w szybkie elektrony, co określane jest mianem efektu elektrycznego [157]. Struktury oparte na manganie, także stosowane są jako środki kontrastowe w CT [162]. Częstą praktyką jest modyfikacji powierzchni MOF za pomocą dodatku nanocząstek złota Au [161]. Zwiększa to wrażliwość oraz efektywność zastosowanego środka kontrastowego. Kolejną techniką bazującą na promieniowaniu rentgenowskim jest technika PET [158]. W tym przypadku dochodzi jednak do aglomeracji cząstek mających charakter radionuklidów o krótkim czasie połowicznego rozpadu. Przekładając to na właściwości sieci metaloorganicznych, konieczne jest zastosowanie radioizotopów jako centrów metalicznych [156]. Przykładami takich izotopów są: ^{89}Zr [158], ^{19}F [158] czy ^{64}Cu [158]. Bardzo częstą praktyką jest dodatek czynników ukierunkowujących sieć metaloorganiczną w miejsce potencjalnie chorej tkanki czy narządu, co zwiększa efektywność diagnozy. Technika PET daje silny sygnał i charakteryzuje się wysoką wrażliwością oraz selektywnością [156], [158]. Metoda obrazowania OI opiera się na naświetlaniu obiektu światłem z zakresu widzialnego lub bliskiej podczerwieni (*Near-Infrared, NIR*), a następnie

detekcji emisji, bądź rozpraszania fotonów [156]. Wśród sieci metaloorganicznych, Zr-MOF zdolne są do luminescencji pod wpływem światła o długości fali 530 nm [163]. Należy jednak pamiętać o konieczności stosowania stosunkowo dużych długości fali, ze względu na ich mniejszą energię, co jest bezpieczniejsze, jeśli chodzi o cele medyczne [163]. W tej aplikacji MOFów częstą praktyką jest dodatek fluorescencyjnych barwników (jak Rhodamine B) [164], leków lub ligandów, co umożliwia dokładne obrazowanie [156]. Metoda PAI jest stosunkowo nową, jednak bardzo skuteczną metodą diagnostyczną, stosowaną głównie w celu rozpoznania chorób nowotworowych. W skrócie technika PAI opiera się na naświetlaniu laserem chorej tkanki, która następnie emituje promieniowanie ultradźwiękowe, związane z wzbudzeniem światła. Metoda ta jest wysoce selektywna, zapewnia wysoką rozdzielczość sygnału oraz głęboką penetrację tkanki [160]. Sieci metaloorganiczne nadają się do zastosowania w diagnostyce PAI, konieczna jest jednak ich odpowiednia modyfikacja. Przykładem jest zastosowanie MIL-100 (Fe), zawierającego kurkuminę i zmodyfikowanego za pomocą dodatku polidopaminy i kwasu hialuronowego [165]. Jak więc zostało przedstawione w danym podrozdziale, sieci metaloorganiczne mogą odgrywać kluczową rolę w diagnostyce chorób, dzięki możliwością zastosowania różnorodnych części metalicznych oraz modyfikacji struktury. Umożliwia to odpowiednie dopasowanie materiału do konkretnego zastosowania, w tym konkretnej techniki diagnostycznej. Takie podejście otwiera także możliwości zastosowania MOFów w personalizowanych terapiach, których popularność z roku na rok wzrasta.

5.3. Sieci metaloorganiczne w nowoczesnych terapiach antynowotworowych

Choroby nowotworowe stanowią jeden z najbardziej istotnych problemów w farmakoterapii. W ostatnich latach obserwuje się, znaczny zwrost zachorowalności na nowotwory oraz obniżenie się średniej wieku. Mimo trwających badań, zaangażowania naukowców i lekarzy, leczenie nowotworów wciąż jest sporym wyzwaniem, o często niskiej skuteczności [166]. Poszukując nowych sposobów leczenia, naukowcy zaproponowali zastosowanie sieci metaloorganicznych, nie tylko jako nośników leków w standardowej chemioterapii, ale także w terapii fototermicznej (*Photothermal Therapy, PTT*) oraz fotodynamicznej (*Photodynamic Therapy, PDT*) [167]. Pierwsza z wymienionych, terapia fototermiczna, polega na absorpcji promieniowania, głównie

z zakresu NIR, co powoduje lokalne podwyższenie temperatury, zachodzące na skutek konwersji energii, a tym samym osłabienie i śmierć komórek nowotworowych. Czasami, gdy stosujemy odpowiednio dobrany nośnik, pod wpływem wyższej temperatury następuje degradacja nośnika oraz uwolnienie leku. W przypadku sieci metaloorganicznych możliwe jest wysoce efektywne połączenie chemioterapii z terapią fototermiczną, co zwiększa skuteczność, a tym samym podnosi prawdopodobieństwo wyleczenia [167], [168]. Do struktury MOF załadowuje się określony lek o aktywności przeciwnowotworowej. Dodatkowo możliwe jest powleczenie powierzchni MOFa czynnikiem ukierunkującym. Tak skonstruowany nośnik dociera do nowotworu po czym zostaje potraktowany światłem o określonej długości fali. Wskutek absorpcji energii zwiększa się temperatura, co z kolei powoduje równoczesne osłabienie i połowiczną śmierć komórek rakowych, a także wydzielenie chemioterapeutyku, dodatkowo atakującego komórki. Takie podejście zapewnia zwiększoną skuteczności terapii, z zachowaniem bezpieczeństwa i celowości, a przede wszystkim zwiększeniem komfortu życia pacjenta [156], [168]. Przykładem terapii PTT z zastosowaniem MOFów jest użycie kompozytu $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{PDA}@\text{ZIF-8}$ [144]. Gdzie PDA oznacza polidopamine, zapewniającą kontrolowane uwalnianie chemioterapeutyków i ochronę przed wcześniejszym ich uwalnianiem. CoFe_2O_4 natomiast, działa jako czynnik kontrastowy oraz związek umożliwiający absorpcję NIR, a tym samym PTT. Dodatkowo ułatwia załadowanie silnie hydrofilowej doksorubicyny [144]. Badanie Deng i in. [169] przedstawia wykorzystanie Zr-MOF na bazie ferrocenu jako efektywnej platformy w omawianym typie terapii. Drugą z terapii to terapia fotodynamiczna. Mechanizm jej działania opiera się na zastosowaniu związków fotoczułych, które pod wpływem przyłożonego promieniowania wydzielają reaktywne formy tlenu (*Reactive Oxygen Species, ROS*), doprowadzając do śmierci komórki nowotworowe. Taka forma terapii jest bezpieczna dla zdrowych komórek i wysoce efektywna, jednakże może być uczulająca. Podstawą PDT jest więc zachodząca reakcja cytofototoksyczna [170]. Stosując sieci metaloorganiczne w danej terapii konieczne jest ich zmodyfikowanie poprzez dodatek fotosensybilizatora wrażliwego na działanie promieniowania [170]. Możliwe jest także zastosowanie organicznych ligandów o właściwościach fotouczulających [163]. Przykładem kompozytu opartego o MOFy o wysokiej skuteczności w PDT, jest ZIF-67 załadowany doksorubicyną i dodatkiem protoporfiryny IX jako fotosensybilizatora [171].

5.4. Proces gojenia się ran a sieci metaloorganiczne

Sieci metaloorganiczne znalazły również zastosowanie w procesie gojenia się ran. W tym przypadku duże znaczenie ma wykorzystanie matrycy hydrożelowej. Materiały te zyskały bardzo dużą popularność, szczególnie w aplikacjach kosmetycznych. Możliwe jest opracowanie MOFów na bazie hydrożeli. W tym celu stosowane są hydrożele żelatynowe, alginianowe czy poliakrylamidowe. Ideą tego typu zastosowania sieci metaloorganicznych jest wcześniejsze załadowanie leku do struktury MOF, a następnie utworzenie hydrożelu zawierającego kompozyt. Pozwala to na bezpośrednie dotarcie leku do uszkodzonego czy chorego miejsca przy zachowaniu stopniowego i powolnego systemu uwalniania. Dodatkowo przyspieszenie gojenia rany jest zagwarantowane dzięki jej izolacji od środowiska zewnętrznego i łagodnej formie hydrożelu. Taka formuacja jest ponad to wysoce stabilna. Duże znaczenie ma zastosowanie MOFów opartych na cynku czy miedzi, także dzięki ich właściwościom antybakteryjnym [124], [172]. Duże znaczenie w procesie gojenia się ran mają także mikroigły (*Microneedless, MNs*). Z jednej strony te systemy terapeutyczne pozwalają w łatwy sposób pokonać barierę skóry, umożliwiając przedostanie się w jej głąb związków o dużych masach cząsteczkowych. Z drugiej strony, ich niewielkie rozmiary i specyfika działania, nie wywołują uczucia bólu i dyskomfortu u pacjenta. Dodatkowo uwalnianie się substancji aktywnej z mikroigły jest przedłużone i stopniowe, co eliminuje konieczność jej częstego i regularnego dawkowania [173], [174]. Przykładem wspomnianej aplikacji jest mikroigła oparta na magnezowej sieci metaloorganicznej załadowanej kwasem galusowym i srebrem w celu przyspieszenia gojenia się ran u osób cierpiących na cukrzyce [175]. Innym przykładem jest MNs oparta na HKUST-1 (Cu) z załadowanym tlenkiem azotu (II). Pod wpływem promieniowania NIR dochodziło do wydzielania NO, charakteryzującego się wyjątkową skutecznością w leczeniu ran u cukrzyków [176].

6. Proces adsorpcji substancji aktywnych z zastosowaniem struktur typu MOF – idea detoksykacji organizmu

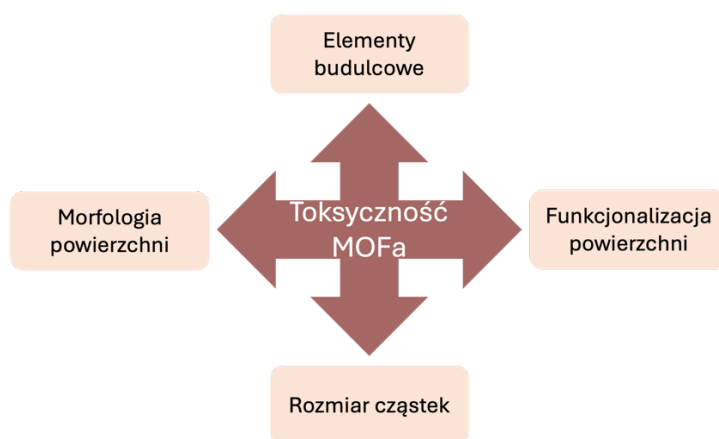
Sieci metaloorganiczne znalazły swoje zastosowanie w szeroko pojętym dostarczaniu substancji aktywnych farmakologicznie. Jako systemy dostarczania leków stosowane są w wielu bardzo różnorodnych terapiach. Poza tym, z roku na rok zwiększa się liczba ich potencjalnych zastosowań biomedycznych. Z drugiej strony, procesem odwrotnym do dostarczania jest usuwanie, a więc adsorpcja. Biorąc pod uwagę

budowę i cechy tych struktur przestrzennych jakimi są MOFy, możliwa jest adsorpcja leków czy innych organicznych związków. Zdolność ta została potwierdzona przez wielu naukowców z całego świata [90], [119]. Początkowo zaproponowano zastosowanie sieci metaloorganicznych jako adsorbentów w celu usunięcia farmaceutyków ze ścieków i wód wodociągowych [119]. Przebadano adsorpcję niesteroidowych leków przeciwzapalnych takich jak ibuprofen [177] czy diklofenak [177] z roztworów wodnych, stosując ZIF-8, który wcześniej poddano pirolizie. Zaobserwowano wysoką skuteczność adsorpcji w porównaniu z węglem aktywnym [177]. Innym związkiem, który został skutecznie usunięty z roztworów wodnych za pomocą sieci metaloorganicznych opartych na glinie był metotreksat – powszechnie znany i stosowany lek przeciwnowotworowy [178], [179] oraz chemioterapeutyk dokсорobicyna zaadsorbowana na Ag-MOF [180]. Bardzo szczegółowe badania zostały przeprowadzone również dla adsorpcji antybiotyków ze ścieków [116]. Efektywność procesu adsorpcji, a w związku z tym także jej kinetyka, zależne są od wielu czynników. Duże znaczenie ma odpowiednie dopasowanie sieci metaloorganicznych do adsorbowanego związku, szczególnie pod względem wielkości porów. Udowodniono, że obecności grup funkcyjnych na powierzchni struktur MOF jest w stanie zwiększyć skuteczność procesu, ze względu na dodatkowe oddziaływania adsorbent – adsorbant. Z drugiej strony bardzo wiele efektywność procesu determinuje zmiennych czynników. Parametry takie jak temperatura, wartość pH czy obecności jonów odgrywają kluczową rolę [116]. Dlatego w badaniach tego typu procesów bardzo istotne jest odzwierciedlenie i powtarzalność warunków prowadzenia eksperymentu oraz potencjalnych rzeczywistych zastosowań. Choć potencjał sieci metaloorganicznych w procesach adsorpcji substancji aktywnych jest bardzo duży, konieczne jest podkreślenie ich ograniczeń. W przypadku usuwania farmaceutyków czy związków organicznych z ścieków, szansa na ich realne zastosowanie jest mała. Związane jest to głównie z ceną ich syntezy, czasochłonnością procesu i często niską, jak na skale przemysłową, wydajnością. Dodatkowo duża liczba technik stosowanych w oczyszczalniach, ich ekonomiczność i skuteczność, przekreśla możliwość wprowadzenia MOFów na rynek [116]. Jednakże, możliwe jest wykorzystanie ich dużego potencjału adsorpcji, w innych branżach, w tym w medycynie. Skupiając się na adsorbentach medycznych, można bardzo łatwo dostrzec duże braki w tej dziedzinie [36], [181]. Obecnie, jedynym stosowanym adsorbentem medycznym jest węgiel aktywny. Jego niska cena, ogólna

dostępność, duża powierzchnia właściwa determinują jego skuteczność i związaną z nią popularność [182]. Innymi znanymi sposobami usunięcia związków z ludzkiego organizmu są zabiegi takie jak płukanie żołądka czy jelita [9]. Są one jednak o wiele bardziej inwazyjne, niekomfortowe dla pacjenta, a co najważniejsze wymagają obecności wykwalifikowanego personelu medycznego [9]. Poza wspomnianymi sposobami istnieje również inna opcja odwrócenia skutków nadużycia konkretnych substancji, jednak bez usunięcia niepożądanego związku. Polega ona na podaniu związku wywołującego antagonistyczny efekt do nadużytej substancji. Spis stosowanych antidotów nazywany jest listą Bermena [183] i jest on powszechnie wykorzystywany przez lekarzy w sytuacjach zagrożenia życia. Jak więc łatwo można zauważyć, istnieje kilka technik usunięcia szkodliwych substancji z organizmu, jednak tylko jeden adsorbent przyjęty do medycznego stosowania. Stąd też, pojawiająca się luka w danej dziedzinie medycyny, umożliwia dokładne przebadanie, a następnie wdrożenie struktur MOF jako innowacyjnych, adsorbentów medycznych. Dodatkowo ich stosowanie jest możliwe niezależnie od wielkości i charakteru substancji, biorąc pod uwagę możliwość dobrania konkretnego materiału, bazując na cechach substancji przedawkowanej, bądź nieświadomie zażytej [184], [185], [186]. Poza tym, korzystna, powolna i stopniowa kinetyka sorpcji umożliwia zastosowanie sieci metaloorganicznych, nawet w przypadku zatrucia substancjami psychoaktywnymi między innymi syntetycznymi katynonami [184], [185]. Wówczas użycie węgla aktywnego nie jest wskazane, ze względu na zbyt szybkie usunięcie narkotyku, mogące prowadzić do zaburzenia rytmu serca, tachykardii, a nawet odwodnienia organizmu [187], [188]. Zastosowanie sieci metaloorganicznych daje więc całkowicie nowe możliwości, efektywnego, a co najważniejsze bezpiecznego usunięcia trucizny. Bazując na cechach MOFów możliwe jest posunięcie się o krok dalej. Załadowanie substancji będącej odtrutką (antidotum) do sieci metaloorganicznej i podanie kompozytu wraz z czystym MOFem. Takie podejście pozwoliłoby na osiągnięcie dwustopniowej detoksykacji organizmu. Narkotyk zostałby zaadsorbowany na jednym rodzaju sieci MOF, drugi natomiast pełniłby rolę nośnika odtrutki. Jest to całkowicie nowe podejście, które pozwoliłoby zrewolucjonizować nowoczesną medycynę ratunkową. Choć zagadnienia to jest po części obiektem badań w mojej pracy doktorskiej, konieczne jest przeprowadzenia wielu badań, w tym badań klinicznych, potwierdzających ich praktyczną skuteczność i bezpieczeństwo użycia.

7. Toksyczność sieci metaloorganicznych w kontekście biomedycznych aplikacji

Badania toksyczności sieci metaloorganicznych są niezwykle istotne, jeśli chodzi o zastosowania w medycynie i farmacji. Choć zainteresowanie tego typu aplikacją MOFów stale wzrasta, a także wzrasta liczba przeprowadzonych badań i testów, wciąż ustalana jest toksyczność danych materiałów oraz wpływ ich cech fizykochemicznych na wspomniany parametr [40]. Poza toksycznością, konieczne jest ustalenie sposobu i czasu ich biodegradacji, potencjalnej bioakumulacji, farmakokinetyki czy biodystrybucji [130], [189]. Potwierdzenie i ustalenie bezpieczeństwa ich stosowania jest niezbędnym do dalszych, praktycznych kroków takich jak wdrożenie materiałów. Zaobserwowano, że budowa MOFa, a dokładniej jony metalu czy organiczne linkery, determinują toksyczność sieci. Dodatkowo związane z powyższym, kształt czy rozmiar struktury, a także funkcjonalizacja powierzchni wpływają na podwyższenie bądź obniżenie toksyczności materiału. Co ważne, bardzo duże znaczenia ma również dawka przyjętego MOFa [190]. Wszystkie z czynników zostały omówione w niniejszym rozdziale i podsumowane na Rysunku 9.



Rysunek 9. Wpływ określonych cech fizykochemicznych na toksyczność sieci metaloorganicznych.

7.1. Wpływ jednostek budulcowych struktur MOF

Wpływ jednostek budulcowych struktur MOF jakich jak część metaliczna oraz część organiczna na toksyczność materiału, został skrótowo przedstawiony w podrozdziale 1.2. Budulec sieci metaloorganicznej jest bardzo ważny, gdyż z założenia

w organizmie człowieka dochodzi do degradacji sieci [190]. Badania wykonane przez zespół Horcajady [191] wykazał zmianę toksyczności MIL-100 wynikającą z zmiany części metalicznej struktury. Najmniejszą toksycznością wobec żywotności komórek płuc i wątroby, generowania ROS czy uszkodzenia DNA cechowała się sieć oparta na chromie, następnie żelazie i glinie [191], [192]. Podobnemu badaniu sprawdzającemu toksyczności sieci MOF poddano struktury MOF-74 o różnych częściach metalicznych [193]. Udokumentowano malejącą toksyczność: mangan>miedź>cynk>magnez>nikiel>kobalt. Zaobserwowano, że metale takie jak magnez czy nikiel wykazują dużą biokompatybilność i niższą toksyczność w porównaniu z metali przejściowymi jak kobalt, mangan czy miedź. W przypadku tych drugich koordynacja wpływa na wzrost toksyczności oraz sprzyja generowaniu ROS [193]. Co ciekawe zaobserwowano możliwość utlenienia części metalicznej struktury, dokładniej Fe^{2+} na Fe^{3+} w MOF-74, bez zmiany toksyczności, natomiast z podniesieniem stopnia załadowania leku do struktury [194]. W określeniu toksyczności metalu konieczna jest znajomość LD_{50} . Potwierdzono, że użycie metali takich jak Ca, Mg, Zn, Fe, Ti, oraz Zr zagwarantuje biokompatybilność materiału. Dodatkowo potwierdzono, że Zr oraz Ti wykazują słabą absorpcję w ciele człowieka, co umożliwia ich zastosowanie między innymi w kosmetyce [189]. W przypadku linkerów organicznych ich wpływ na toksyczność sieci nie jest tak duża jak w przypadku części metalicznej. Struktury UiO-64 oraz UiO-67, zawierające kolejno kwas 2-butenodiowy oraz benzeno-1,4-dikarboksylowy, uznane zostały za biozgodne [195]. Z drugiej strony pochodne kwasu benzeno-1,4-dikarboksylowego (tereftalowego) oraz kwas fumarowy podnoszą toksyczność struktur MOF [195]. Naukowcy zakładają, że znaczący wpływ w przypadku części organicznej sieci metaloorganicznych ma hydrofilowo–hydrofobowy charakter łącznika. Teorie poparto faktem, iż hydrofilowe, wysoko polarne związki są łatwiej wydalone z organizmu człowieka, co zapobiega ich negatywnemu wpływowi na ludzki organizm [196]. W innym badaniu potwierdzono zbliżono poziom toksyczności kwasu benzeno-1,4-dikarboksylowego oraz benzeno-1,2,6-trikarboksylowego w strukturach opartych na Fe oraz Al [197]. W związku z powyższym potwierdzić możemy, iż organiczne łączniki wpływają na toksyczności i biokompatybilności sieci, choć w znacznie mniejszym stopniu niż części metaliczne. Dodatkowo wpływ ten jest zależny od wielu czynników i bardzo skomplikowany. Z drugiej strony możliwe jest zastosowanie tzw. endogennych linkerów organicznych. Są to związki występujące

naturalnie w organizmie człowieka takie jak aminokwasy, peptydy czy węglowodory. Ich wykorzystanie w budowie struktur MOF jest możliwe, jednak istnieją duże ograniczenia co do stabilności i porowatości, w związku z czym takie rozwiązania nie są aż tak rozpowszechnione. Jednakże nie wykazują one toksycznego charakteru [189].

7.2. Wpływ rozmiaru cząstek MOF

Kolejnym czynnikiem determinującym poziom toksyczności MOFów jest ich rozmiar oraz stężenie. Choć rozmiar nanocząstek sieci metaloorganicznej zapewnia większą efektywność w dostarczaniu leków czy kontrolowane uwalnianie, może również powodować wzrost toksyczności materiału czy przechodzić przez membrany biologiczne oraz przedostawać się do krwiobiegu podczas inhalacji, czego większe cząstki nie potrafią [40]. Celem oceny toksyczności porównano MOF-74 (Mg) o rozmiarach mikrometrycznych (3 – 4 μm) oraz nanometrycznych (250 – 350 nm). Zaobserwowano znacznie większe IC_{50} w przypadku nanometrycznego MOFa, co oznacza możliwość użycia większych dawek materiału z zachowaniem bezpieczeństwa. Parametr ten wynosił 798 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ dla MOFa o rozmiarze mikrometrycznym i ponad 2000 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ dla nanomateriału. Poza tym nanometryczny MOF wykazywał zmniejszoną apoptozę komórek i mniejszą kardiotoksyczność. Dodatkowo zauważono wysoką biodostępność jonów Mg^{2+} , zwiększającą wydzielanie kolagenu. Badanie to w pełni podkreśliło przewagę zastosowania nanometrycznego MOFów i co najważniejsze brak toksycznego efektu [198]. W innym badaniu podkreślono również wysoką biokompatybilność MOFów o rozmiarze nanometrycznym [199]. Chen et al. [200] wykazali, że wśród rozmiarów nano, zmniejszenie toksyczności następuje wraz ze wzrostem rozmiaru cząstek MOFa. Mniejsze cząstki mogą bowiem powodować zwiększenie poziomu ROS i prowadzić do stanów zapalnych [190]. W przypadku tych nanomateriałów dochodzi do kontaktu części metalicznej ze środowiskiem biologicznym oraz do szybszej degradacji i zwiększonej reaktywności wraz ze zmniejszeniem rozmiaru cząstek. W związku z powyższym zakłada się, że najoptymalniejszym rozwiązaniem w zastosowaniach biomedycznych jest stosowanie rozmiarów cząstek $<200\text{ nm}$ [201].

7.3. Wpływ morfologii sieci metaloorganicznej oraz funkcjonalizacji powierzchni MOF

W przypadku kształtu i morfologii MOFa naukowcy przypuszczają, że również ten parametr może mieć wpływ na toksyczność materiału. Mimo tego, trudno jest wykazać jednoznaczną zależność między morfologią, a toksycznością sieci metaloorganicznej [40]. Liu et al. [202] wykazał, że toksyczność sieci jest najmniejsza dla kształtu wrzecionowatego, a największa dla MOFów w kształcie pręta. Kształt sześcienny i kulisty wykazują pośrednie wartości toksyczności [202]. Inne badanie natomiast wykazało silną toksyczność kształtu kulistego [203]. Choć ciężko jest określić wpływ kształtu materiału, dokładnie przebadano wpływ morfologii powierzchni oraz jej modyfikację, o której była mowa w podrozdziale 3.2. Funkcjonalizacja powierzchni MOF zwiększa jego stabilność i zapewnia docelowe dostarczanie leku zamkniętego w MOFie. W niektórych przypadkach jest ona konieczna, co wiąże się z różnorodnymi interakcjami zewnętrznej powierzchni MOFa z składnikami mediów biologicznych jak białka, tłuszcze czy różnego typu jony. Dodatkowa zewnętrzna powłoka MOFa pełni więc rolę ochronną. Potwierdzono także, jej znaczenie w zmniejszaniu toksyczności [40], [189], [190]. W celu modyfikacji powierzchni MOF najczęściej wybierane są organiczne polimery [204], [205], dwuwarstwy lipidowe [206] czy powłoki krzemionkowe [207]. W przypadku zastosowania powłoki krzemionkowej, zaobserwowano jej wpływ na zwiększenie stabilności i biokompatybilności MOFa. Dodatkowo odnotowano wzrost efektywności uwalniania leku [207]. Wśród organicznych polimerów, przeprowadzono badanie z wykorzystaniem glikolu polietylenowego (PEG) [204] oraz kwasu hialuronowego (HA) [205]. Pokrycie sieci metaloorganicznej PEG zwiększa jej hydrofilowy charakter, a przy tym zapobiega agregacji i wydłuża czas jaki MOF jest aktywny w krwiobiegu [204]. HA jest zazwyczaj stosowany w celu poprawy biodystrybucji, podniesienia stabilności, a także celowanych systemach dostarczania leków w terapiach nowotworowych [205]. W przypadku dwuwarstwy lipidowej potwierdzono, nie tylko zwiększone zdolności załadowania leku do MOFa oraz przedłużone uwalnianie, ale także wzrost stabilności (nawet do 7 dni w buforze fosforanowym PBS [206]), zwiększoną biokompatybilność oraz zmniejszenie toksyczności komórkowej [208]. Badanie pokrycia MIL-100 (Fe) chitozanem spowodowało zredukowanie wydzielania cytokin prozapalnych [209], natomiast obecność kwasu foliowego (FA) na powierzchni HKUST-1 (Cu) zmniejszyła ogólną toksyczność materiału [210]. Innym z sposobów modyfikacji powierzchni jest funkcjonalizacja za pomocą grup $-NH_2$ [211], $-COOH$ [212], $-OH$ [211] czy $-SH$

[212]. W przypadku UiO-66 potwierdzono wyraźne zmniejszenie toksyczności materiału po dodatkowym pokryciu powierzchni grupami: $-NH_2$ oraz $-OH$ [211]. Podsumowując powierzchniowa modyfikacja MOFów ma istotne znaczenie głównie ze względu na ograniczenie interakcji sieć metaloorganiczna – składniki komórkowe, co wpływa na zmniejszenie toksyczności. Dodatkowo poprzez zapewnienie bezpośredniego kontaktu powłoki zewnętrznej z biomolekułami w organizmie podnosi się stabilność MOFów i zmniejsza wychwyt komórkowy [190].

7.4. Biodegradacja i biodystrybucja sieci metaloorganicznych

Biodegradacja jest bardzo istotnym elementem, który warunkuje możliwość zastosowania MOFów w aplikacjach biomedycznych. Konieczne jest więc zbadanie elementów budulcowych sieci, a dokładniej ich toksyczności. Takie podejście pozwala potwierdzić biobezpieczność materiału po jego potencjalnej degradacji w ciele człowieka. Zazwyczaj w tym celu konieczne jest wykonanie testów stabilności w różnych mediach takich jak woda, PBS czy medium kultur bakterii o temperaturze $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ i różnych wartościach pH. Dodatkowo sprawdzana jest degradacja materiału w roztworach odzwierciedlających naturalne warunki panujące w ciele człowieka jak: roztwór symulujący płyny ustrojowe człowieka (*Simulated Body Fluid, SBF*), roztwór symulujący płyn płucny (*Simulated Lung Fluid, SLF*) czy roztwór symulujący płyn jelitowy (*Simulated Intestinal Fluid, SIF*). Stabilność, a co za tym idzie degradacja materiału jest zależna od wielu czynników [189]. Przykładowo ZIF-8 wykazuje wysoką stabilność w środowiskach o $pH=7$, jednak w bardziej kwaśnych roztworach ulega rozpadowi [132], [213]. Jednakże sieć ta jest biobezpieczna, co zostało przebadane na liniach komórkowych reprezentujących nerki, piersi, kości, skórę i krew. Zaobserwowano jednak podwyższoną toksyczność przy stężeniu ZIF-8 wynoszącym $30\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$, co związane jest z wydzielaniem się jonów cynku Zn^{2+} [214]. Wykonano badanie mające wykazać potencjalne różnice w biodegradacji i toksyczności MIL-100 o różnych centrach metalicznych: Fe, Al i Cr [192]. Żaden z materiałów nie był toksyczny dla komórek płuc. W przypadku komórek wątroby Hep3B zaobserwowano toksyczny efekt MIL-100 (Fe) [192]. MOF-74 (Mg) również nie wykazuje toksyczności dla linii komórkowej HeLa w stężeniu mniejszym niż $200\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$ [198]. W większości przypadków badania

takie wykonywane są jednak *in vitro*, na liniach komórkowych, co nie odwzorowuje złożonych interakcji do których może dojść w ciele człowieka. Z związku z powyższym konieczne jest więc przeprowadzenie badań biologicznych *in vivo*. Takie podejście daje pełny obraz toksyczności MOFów w realnych warunkach ich stosowania. Celem uzyskania pełnych informacji o biologicznej stronie sieci metaloorganicznych, konieczne jest przebadanie ich biodystrybucji, farmakokinetyki, toksyczności względem organów oraz odpowiedzi immunologicznej jaką mogą one generować. Pierwszy z parametrów określa miejsce akumulacji MOFa w organizmie człowieka [189]. Wstępne badania potwierdziły, iż sieci metaloorganiczne wykazują tendencje do akumulacji w wątrobie [215] i nerkach [216], a więc głównych narządach odpowiedzialnych za wydalanie nanomateriałów. Zaobserwowano także ich obecność w płucach i śledzionie [217], a nawet w komórkach rakowych [218] w przypadku stosowania terapii antynowotworowych opartych na sieciach MOF. Drugi parametr, farmakokinetyka, określa przemiany jakim podlega sieć metaloorganiczna w organizmie człowieka, od rozpoznania przez organizm, przez metabolizm, aż do wydalenia z organizmu. Zespół Zhu [198] przeprowadził pełne badania *in vivo* na szczurach dla MOF-74 (Mg). Potwierdzono biobezpieczeństwo jego stosowania z ograniczoną toksycznością dla mięśnia sercowego, występującą tylko w bardzo wysokich dawkach. Nie zaobserwowano wpływu na masę ciała szczura czy uszkodzeń narządów takich jak wątroba, płuca i śledziona [198]. Inne badanie skupiające się na MOFach z żelazowymi centrami metalicznymi (MIL-88A, MIL-88B-4CH₃ oraz MIL-100) potwierdziło brak toksyczności względem najważniejszych w ciele narządów, brak zmian w masie ciała czy konsumpcji wody oraz jedzenia przez szczury [196], [219], [220]. Reasumując, wstępne badania *in vivo* potwierdzają pełne bezpieczeństwo stosowania sieci metaloorganicznych. Konieczne są jednak dalsze badania, w tym testy kliniczne potwierdzające zarówno biobezpieczeństwo, jak i efektywność stosowania MOFów w aplikacjach biomedycznych.

8. Leki przeciwpsychotyczne – nowe metody syntezy

Leki przeciwpsychotyczne (*antipsychotics*, *APs*) jest to grupa leków stosowanych w leczeniu zaburzeń psychicznych takich jak schizofrenia. Pojawienie się tej grupy leków można datować na 1952 rok, kiedy to do leczenia wprowadzona została chlorpromazyna, obecnie klasyfikowana jak lek „typowy” [221]. Innymi znanymi

lekami „typowymi” są haloperidol, flupenazil czy perpenazil. Leki te cechują się wysoką skutecznością jako antagoniści receptora dopaminowego D₂R. Wraz z postępem medycyny, wzrastała liczba nowych APs opartych o taki mechanizm działania. Aż do 2003 roku, kiedy zarejestrowany został nowy związek terapeutyczny aripiprazol, działający jako częściowy agonista receptora dopaminowego D₂R i D₃R [221]. To rozpoczęło nowa era leczenia zaburzeń psychiatrycznych za pomocą tzw. leków „atypowych”. Ich działanie polega na oddziaływaniu zarówno na receptory dopaminowe D₂R, jak i serotonionowe 5-HT (np. 5-HT_{2A}). Ich użycie spowodowało nie tylko wzrost skuteczności leczenia, ale także zmniejszenie ograniczenia funkcji ruchowych, co jest najczęściej występującym skutkiem ubocznym wspomnianych terapii. Najnowsze badania dowodzą, iż leki antypsychotyczne w rzeczywistości zdolne są do oddziaływania na wiele typów receptorów [221]. Poniżej przedstawiono działanie APs związane z oddziaływaniem na konkretne receptory.

Receptory dopaminowe. Wszystkie zarejestrowane leki przeciwpsychotyczne wykazują powinowactwo do receptorów dopaminowych. Takie działanie powoduje zmniejszenie tzw. pozytywnych objawów schizofrenii [222]. Niektóre z dostępnych leków, w tym aripiprazol czy brexpiprazol działają jako stabilizatory dopaminy, a więc są antagonistami lub częściowymi agonistami receptorów dopaminowych D₂R/D₃R. Oznacza to, że mogą hamować, lub pobudzać produkcję dopaminy, w zależności od jej stężenia w otoczeniu. W ten sposób nie tylko ograniczają występowanie efektów pozytywnych, ale także negatywnych czy kognitywnych [223].

Receptory serotoninowe. Część leków atypowych wykazuje tendencję do blokowania receptorów 5-HT_{2A}, które inhibują wydzielanie dopaminy. Takie działanie zwalcza występowanie objawów negatywnych oraz ogranicza możliwość pojawienia się tzw. objawów pozapiramidowych [224].

Receptory acetylocholinowe. Oddziaływanie na ten typ receptorów jest cechą niektórych leków antypsychotycznych, takich jak kłozapina. Agonistyczna aktywność wobec niektórych receptorów acetylocholiny α_7 związana jest z poprawą uczenia się przestrzennego oraz pamięci rozpoznawczej [225].

Receptory histaminowe. Leki antypsychotyczne mogą wykazywać działanie przeciwłękowe oraz nasenne. Związane jest to z aktywnością agonistyczną wobec receptorów

histaminy H_1 [226]. Jednakże to samo działanie wiąże się w występowaniem szeregu skutków ubocznych, przykładowo przyrostu masy ciała, wzrostu apetytu czy innych, metabolicznych skutków ubocznych [227].

Receptory adrenergiczne. Kolejnym typem receptorów na które oddziałują APs są receptory adrenergiczne, dokładniej α_1 i α_2 . Działanie związków tego typu polega na blokowaniu receptorów noradrenaliny. Pierwszy z nich, wpływa na redukcję objawów pozytywnych. Drugi natomiast, α_2 , ogranicza występowania objawów negatywnych, depresyjnych czy poznawczych [228].

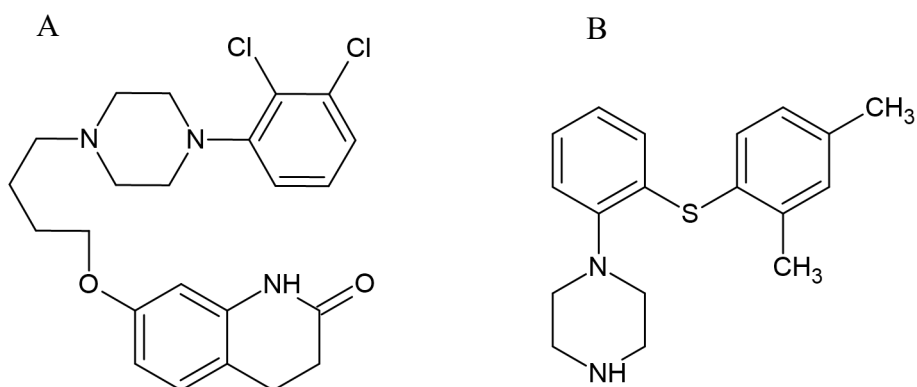
Receptory glutaminianowe. Odgrywają kluczową rolę w patofizjologii schizofrenii. Dodatkowo potwierdzono ich wpływ na hipofunkcję *N*-metylo-D-asparginianu (NMDA) [229]. Blokowanie receptorów glutaminowych, prowadzi do ograniczenia funkcji NMDA, która z kolei wpływa na odblokowanie neuronów glutaminergicznych, co normalizuje zmiany glutaminianu. Zostało to uznane za podstawową strategię leczenia schizofrenii [230].

Receptory opioidowe. Odziaływanie na ten typ receptorów jest szczególnie istotne przy leczeniu uzależnień oraz depresji [231]. Ostatnie badania wykazały także pozytywne wyniki w leczeniu schizofrenii oraz zaburzeń osobowości [232]. Dokładniej antagonistyczna aktywność na receptory μ -opiodowe oraz częściowo agaonistyczne odziaływania na receptory κ - i γ -opiodowe, wpłynęły na redukcję zarówno negatywnych jak i pozytywnych objawów schizofrenii. Badania nad blokowaniem receptorów opiodowych są jednak ograniczone, ze względu na duże ryzyko uzależnienia [233].

Schizofrenia stanowi jedną z częściej występujących, a zarazem złożonych jednostek chorobowych w zakresie psychiatrii. Obecnie około 24 milion ludzi na świecie cierpi na schizofrenie, co oznacza, że 1 na 300 osób jest chora [234]. Ponadto, zaburzeniu temu towarzyszy szereg fizjologicznych skutków ubocznych jak otyłość, schorzenia układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca czy wzrost ryzyka zachorowania na nowotwory [234]. Z względu na znaczne obciążenie osobiste i społeczne, wykazano, że schizofrenia może przyczynić się nie tylko do pogorszenia jakości życia pacjenta, ale także do znaczonego skrócenia czasu jego trwania, nawet o 15 – 20 lat [234]. Dodatkowo uzależniania, zaburzenia osobowości czy stany lękowe są chorobami psychicznymi, które bardzo często towarzyszą schizofrenii. Ryzyko zachorowania na

tą chorobą psychiczną jest zależne zarówno od czynników genetycznych, środowiskowych czy psychospołecznych, co czyni ją jeszcze bardziej skomplikowaną i trudną do wyleczenia. Odsetek ludzi, którzy przeszli remisję lub całkowicie wyzdrowieli jest niewielki, co wiąże się z szczególnym trudem wyleczenia objawów negatywnych i kognitywnych schizofrenii. Kolejnym wyzwaniem w leczeniu schizofrenii jest wdrożenie leczenia farmakologicznego oraz nie-farmakologicznego, co bardzo często związane jest z koniecznością dobrania indywidualnych terapii, a co za tym idzie jest wysoko kosztowne. Mimo podjętych prób zwiększenia efektywności terapii, jakość życia pacjentów objętych leczeniem nadal pozostaje relatywnie niska [234].

W związku z powyższym kontynuowanie prac dotyczących leków psychotycznych jest bardzo istotne. Konieczne jest zarówno poszukiwanie nowych cząstek terapeutycznych, jak i opracowywanie nowych metod syntezy. Ze względu na rosnącą liczbę ludzi cierpiących na zaburzenia psychotyczne, ale także rosnące restrykcje środowiskowe i koszty związane z syntezą związków bioaktywnych, konieczne jest posługiwanie się takimi metodami syntezy, które będą zarówno ekologiczne i ekonomiczne, jak i również efektywne. Na rysunku poniżej (Rysunek 10) przedstawiono cząsteczki dwóch leków antypsychotycznych o udowodnionym i skutecznym działaniu.



Rysunek 10. Wzór strukturalny cząsteczki (A) aripiprazolu; (B) wortioksetyny.

8.1. Aripiprazol – charakterystyka, profil działania, metody syntezy

Aripiprazol (ARI) z chemicznego punktu widzenia jest podstawioną *N*-arylopiperzyną o masie cząsteczkowej również 448.4 g/mol (Rysunek 10A).

Związek ten należy do grupy długołańcuchowych arylopipezazyn (*Long Chain Aryl Piperazines, LCAPs*). Obecnie zaliczany jest do atypowych leków antypsychotycznych trzeciej generacji. Stosowany jest głównie w leczeniu schizofrenii, epizodów maniakalnych, choroby dwubiegunowej oraz depresji [12]. Klasyfikowany jest jako częściowy agonista receptorów dopaminowych D₂R oraz serotoninowych 5-HT_{1A}, a także jako antagonist receptorów 5-HT_{2A}. Powoduje, to możliwość regulowania ilości dopaminy [235]. Głównymi skutkami ubocznym działania aripiprazolu są nudności, zawroty głowy oraz bezsenność [236]. Lek ten jest dobrze tolerowany, co podkreśla możliwość stosowania aripiprazolu przez kobiety w ciąży oraz w okresie laktacji [237]. Aripiprazol został zarejestrowany przez FDA (*Food and Drug Administration, FDA*) w listopadzie 2002 roku. Początkowo produkcją i dystrybucją zajmowała się spółka Otsuka Pharmaceutical Ltd., następnie Bristol-Myers Squibb. Związek oryginalnie wydawany jest pod nazwą Abilify [238].

Znanych jest kilka metod syntezy aripiprazolu. Jedną z nich jest reakcja kondensacji pomiędzy 7-(4-halobutoksy)-3,4-dihydrokarbostyrylem, a chlorowodorkiem 1-(2,3-dichlorofenylo)piperazyny (DCP.HCl) [239]. Do skutecznej syntezy konieczne jest środowisko zasadowe. Obecność substratu (7-(4-halobutoksy)-3,4-dihydrokarbostyrylem) posiadającego w swojej budowie brom jest szczególnie preferowana, gdyż przyspiesza to powstanie produktów pośrednich karbostyrylu. [239] Najczęściej w syntezie stosowany jest substrat z bromem czyli 7-(4-bromobutoksy)-3,4-dihydro-2(1H)-chinolon (BBQ) [239]. Alternatywą jest zastosowanie związku chloro podstawionego 7-(4-chlorobutoksy)-3,4-dihydro-2(1H)-chinolon (CBQ) [239]. W tym przypadku obserwuje się jednak dłuższy czas syntezy aripiprazolu. Podczas syntezy związków farmaceutycznych konieczne jest zachowanie bardzo wysokiej czystości ($\geq 99,5\%$). Dlatego też etap oczyszczania skupia się na usunięciu nie tylko ewentualnych powstałych produktów ubocznych, ale również nieprzereagowanych substratów czy dodatkowych zanieczyszczeń powstałych podczas etapu *N*-alkilowania 2,3-dichlorofenylopipezazyny [239]. Choć znanych jest kilka dróg syntezy aripiprazolu, większość z nich opiera się na reakcji pomiędzy O-butoksy podstawionym 3,4-dihydrokarbostyrylem i arylopipezazyną. Większość komercyjnych sposobów syntezy aripiprazolu skupia się na tradycyjnym podejściu polegającym na prowadzeniu procesu w podwyższonej temperaturze. Reakcje takie

wymagają najczęściej zastosowania polarnych bądź niepolarnych rozpuszczalników, katalizatorów przeniesienia fazowego, oraz jak już wspomniano środowiska zasadowego. Z jednej strony tradycyjne metody są wydajne, z drugiej bardzo nieekologiczne i nieekonomiczne. Dodatkowo stosowane rozpuszczalniki są najczęściej toksyczne, co coraz częściej jest ograniczane ze względu na rosnące restrykcje środowiskowe. Syntezy wykonywane drogą konwencjonalną wymagają wielokrotnego i bardzo dokładnego oczyszczania produktu końcowego [240]. Pojawienie się tzw. alternatywnych technik syntezy jak zastosowanie promieniowania mikrofalowego (*microwave irradiation, MW*) czy ultradźwięków (*ultrasounds, US*), otworzyło nowe możliwości syntezy związków organicznych, w tym związków bioaktywnych. Bardzo duża rozpowszechnienie aripiprazolu, bezpieczeństwo jego stosowania czy rosnące zapotrzebowanie rynku na ten produkt, stały się podstawą do opracowania nowych metod syntezy ARI. Coraz częściej w syntezie leków stosuje się promieniowanie mikrofalowe jako czynnik dostarczający energię. W reakcjach tych dochodzi do orientacji i reorientacji cząsteczki, spowodowanej zmianą polarności, co przyczynia się do wydzielania ciepła i zajścia reakcji chemicznej [241]. Inną ekologiczną metodą jest zastosowanie w syntezie organicznej ultradźwięków. W reakcjach skonochemicznych dochodzi do powstania tzw. mikropęcherzyków, co wiąże się w tych miejscach ze wzrostem temperatury i ciśnienia, które powodują wystąpienie zjawiska kawitacji, czyli ich zapadania się [242]. Porównując obie alternatywne metody, możemy zauważyć, iż w przypadku reakcji z zastosowaniem MW obserwuje się szybkie dostarczenia ciepła. Natomiast US gwarantuje dokładnie wymieszanie się faz. Możemy więc nazwać obie metody syntezy komplementarnymi. Istnieje więc możliwość połączenia obydwu technik, co zostało opisane w literaturze [243]. Zastosowanie obydwu technik zapewnia większą wydajność procesu, wzrost czystości produktu końcowego, zwiększenie selektywności, minimalizację produktów ubocznych i znaczne skróceniu czasu trwania syntezy w porównaniu do sposobów klasycznych. W literaturze znanych jest kilka sposobów syntezy aripiprazolu w obecności MW i US [244]. Zastosowanie alternatywnych metod syntezy, celem optymalizacji procesu, pozwoli nie tylko na wzrost wydajności, ale również zmniejszenie kosztów syntezy i co za tym idzie na obniżenie ceny leku, a co za tym idzie wzrost jego dostępności.

8.2. Wortiooksetyna – charakterystyka, profil działania, sposób syntezy

Wortiooksetyna (WO) podobnie jak aripiprazol zaliczana jest do grupy *N*-arylopiperazyn (Rysunek 10B). Została ona zarejestrowana przez FDA w wrześniu 2013 roku, głównie jako lek na zaburzenie depresyjne, jest jednak zalecana również w terapii wielu zaburzeń psychiatrycznych, w tym schizofrenii. Ze względu na swoje wszechstronne działanie otrzymała miano leku multimodalnego. Profil jej działania opiera się na modulacji transportu serotoniny, a dokładniej jako antagonist receptorów 5-HT_{1D}, 5-HT₃ oraz 5-HT₇, częściowy agonista receptorów 5-HT_{1B}, a także jako agonista receptorów 5-HT_{1A}. Wykazano również wpływ wortiooksetyny na wiele istotnych neuroprzekaźników jak: noradrenalina, dopamina, acetylocholina czy histamina. Na rynku komercyjnie dostępna jest pod nazwą Brintellix lub Trintellix [245], [246], [247]. Wortiooksetyna uznawana jest za lek bezpieczny, z ograniczonymi skutkami ubocznymi. Większość z nich odnosi się do zaburzeń seksualnych, takich jak obniżone libido czy dysfunkcję erekcji, ale również odnotowano występowanie przyrostu masy ciała, zwiększonego ciśnienia krwi czy przyspieszanego bicia serca [248].

Ze względu na popularność wortiooksetyny znanych jest kilak metod jej syntezy. Obecnie stosowane są konwencjonalne metody, polegające na prowadzeniu procesu w podwyższonej temperaturze [249], [250]. Jednym ze znanych sposobów otrzymywania WO jest metoda zaproponowana przez Banga-Andersona. Synteza leku rozpoczyna się od przygotowania żywicy polistyrenowej, zawierającej w swoim składzie piperazynę, kompleks 1,2-dichlorobenzenu-ferrocenu oraz 2,4-dimetylobenzenotiol. Reakcja przechodzi przez trzy etapy, dokładniej substytucje nukleofilową, fotolizę oraz dysocjację żywicy. Proces choć skuteczny, okazał się mało wydajny (9 %). Naukowcy opracowali jednak sposób na zwiększenie wydajności i selektywności reakcji, poprzez zastosowanie katalizatora palladowego [251]. Innym sposobem jest zastosowanie 1-bromo-2-jodobenzenu oraz 1-Boc-piperazyny. Reakcja opiera się na zastosowaniu chloro podstawionego benzenu oraz piperazyny, zawierającej grupę zabezpieczającą (tert-butyloksykarbonylową, Boc) wraz z dodatkiem katalizatora. Wprowadzenie grupy zabezpieczającej ma zwiększyć wydajność reakcji. Z drugiej strony proces jest wieloetapowy, co czyni go dłuższym

i bardziej energochłonnym [251]. Znana jest jednak metoda produkcji wortioksetyny ograniczająca się do jednego etapu. Substratami wyjściowymi są: 2-bromobenzenotiol, piperazyna oraz 1-jodo-2,4-dimetylobenzen. Dodatkowo w reakcji stosowany jest pallad jako katalizator. Takie podejście z jednej strony pozwoliło na znaczne zwiększenie wydajności reakcji, z drugiej jednak obecność palladu zwiększa koszty syntezy i wprowadza konieczność dodatkowego oczyszczenia związku z metalu [251]. Obecnie na skalę przemysłową stosowana jest jednak inna droga syntezy WO, polegająca ona na zastosowaniu 1-chloro-2-nitrobenzenu oraz 2,4-dimetylobenzeniotiolu jako substratów wyjściowych. Reakcja prowadzona jest z dodatkiem węglanu potasu w acetonitrylu. Przechodzi przez kilka etapów, prowadzących do utworzenia aniliny oraz chlorowodoru bis(2-chloroetylo)aminy. Związki te reagują z sobą w temperaturze wynoszącej 160 – 170 °C przez 3 godziny, a reakcja prowadzona jest w 1,2-dichlorobenzenie. Wortiooksetynę, o czystości 99.3 %, otrzymują się z wydajnością 71 % [252]. Metodę tę uważać możemy za wydajną, jednak wieloetapowość, obecność rozpuszczalników organicznych oraz wysokie temperatury, powodują, że nie jest ona ekologiczna. Choć zapotrzebowanie na wortioksetynę stale wzrasta, restrykcje środowiskowe zaostrzają się, brakuje obecnie na rynku alternatywnych sposobów syntezy wortioksetyny. Jeden z patentów opisuje syntezę WO metodą sonikacji [253]. Zastosowanie ultradźwięków zwiększa wydajność syntezy, minimalizując jej czas [253]. Poza wspomnianym patentem, w literaturze nie znajdujemy informacji na temat zastosowania MW w syntezie tego produktu leczniczego, co pozostawia potencjalnie duże możliwości optymalizacji procesu.

Część badawcza

9. Część eksperymentalna

9.1. Opis syntezy sieci metaloorganicznych MOF

Stosowane w badaniach sieci metaloorganiczne, zostały zsyntezowane metodami tradycyjnymi, a więc metodą nonsolwotermalną i metodą solwotermalną. Przepisy preparatywne syntezy poszczególnych materiałów zostały przedstawione poniżej.

9.1.1. Sieci metaloorganiczne o cyrkonowych centrach metalicznych Zr-MOF

Rodzina UiO-66

UiO-66_{DF} (defect free, DF) – synteza polegała na odważeniu 0.46 g (1.97 mmol) $ZrCl_4$, stanowiącego metaliczną część sieci oraz 0.66 g (3.96 mmol) kwasu benzeno-1,4,-dikarboksylowego (kwasu tereftalowego), będącego ligandem łączącym. Związki rozpuszczono w 12 mL DMF (*N,N*-dimetyloformamid), a następnie dodano 0.32 mL HCl. Mieszaninę przeniesiono do teflonowego naczynia, który następnie umieszczono w autoklawie wykonanym z stali nierdzewnej. Syntezę prowadzono w piecu w temperaturze 220 °C przez 20 h [254].

Przeprowadzono syntezy polegające na celowym wprowadzeniu defektów strukturalnych do sieci UiO-66. Takie podejście miało na celu zwiększenie powierzchni właściwej materiału, porowatości i rozmiaru porów. Jako modulatorów sieci zostały użyte: kwas solny HCl, kwas octowy CH_3COOH , kwas benzoowy (Be). Proces syntezy defektowanych struktur opisano poniżej.

UiO-66_{CH₃COOH} – w 81.7 mL DMF rozpuszczono 0.19 g (0.81 mmol) $ZrCl_4$ oraz 0.13 g (0.78 mmol) kwasu tereftalowego. Do powstałej mieszaniny dodano 9.2 mL modulatora w postaci CH_3COOH . Mieszaninę umieszczono w autoklawie, a następnie w piecu. Syntezę prowadzono w 120 °C przez 24 h [255].

UiO-66-25%HCl – w mieszaninie 12.5 mL DMF i 12.5 mL HCl rozpuszczono 0.37 g (1.58 mmol) $ZrCl_4$. Równolegle w 25 mL DMF rozpuszczono 0.26 g (1.56 mmol) kwasu tereftalowego. Obie mieszaniny złączono, mieszając roztwór ligandu z roztworem metalu, a końcowy roztwór umieszczono w teflonowym naczyniu, który

następnie włożono do autoklawu. Temperatura syntezy wynosiła 120 °C, a czas jej trwania to 24 h [254].

UiO-66_{Be} – 0.46 g (1.97 mmol) ZrCl₄ i 0.32 g (1.92 mmol) kwasu tereftalowego rozpuszczono w 36 mL DMF. Do powstałego roztworu dodano 2.4 g (2.13 mmol) kwasu benzoowego oraz 0.33 mL HCl. Po dokładnym rozpuszczeniu składników mieszaninę umieszczono w autoklawie, a następnie w piecu. Syntezę prowadzono w 120 °C przez 48 h [255].

Poza zdefektowaniem struktury możliwa jest również funkcjonalizacja jej powierzchni. Polega ona na wprowadzeniu określonych grup funkcyjnych na powierzchnię sieci metaloorganicznej, celem zmiany bądź nadania strukturze nowych cech fizykochemicznych. W przypadku sieci UiO-66 zastosowano następujące grupy funkcyjne: -NH₂, -COOH, -SO₃H oraz -NH-SO₃H. Procedura została szczegółowo opisana poniżej.

UiO-66-NH₂-X% – w 81.7 mL DMF rozpuszczono 0.19 g (0.81 mmol) ZrCl₄ oraz 0.09/0.06/0.03/0 g (0.54/0.36/0.18/0 mmol) kwasu tereftalowego oraz 0.03/0.06/0.09/0.12 g (0.17/0.33/0.50/0.66 mmol) kwasu 2-aminotereftalowego kolejno w celu zsyntezowania UiO-66-NH₂-25%/50%/75%/100%. Do mieszaniny dodano 9.2 mL CH₃COOH. Po całkowitym rozpuszczeniu składników, roztwór umieszczono w autoklawie. Autoklaw włożono do pieca nagrzanego do temperatury 120 °C na 24 h [255].

UiO-66-25%HCl-75%NH₂ – 0.37 g (1.58 mmol) ZrCl₄ rozpuszczono w mieszaninie 12.5 mL DMF oraz 12.5 mL HCl. 0.065 g (0.36 mmol) kwasu tereftalowego oraz 0.195 g (1.05 mmol) kwasu 2-aminotereftalowego rozpuszczono w 25 mL DMF. Po dokładnym rozpuszczeniu oba roztwory połączono z sobą, dodają roztwór metalu do roztworu z rozpuszczanymi ligandami. Całość przelano do teflonowego naczynia, a następnie umieszczono w autoklawie. Reakcja prowadzona była w 120 °C przez 24 h [129].

UiO-66-COOH – 1.17 g (5.01 mmol) ZrCl₄, 0.83 g (4.98 mmol) kwasu tereftalowego oraz 0.09 g (0.43 mmol) kwasu benzeno-1,2,4-trikarboksylotereftalowego rozpuszczono w 30 mL DMF. Następnie do mieszaniny dodano 0.86 mL H₂O. Synteza odbywała się w piecu przez 24 h w temperaturze 180 °C [256].

UiO-66-SO₃H – sól sodową kwasu 4-karboksylo-2-sulfonobenzoesowego w ilości 0.83 g (3.1 mmol) rozpuszczono w 40 mL DMA (*N,N*-dimetyloacetamid) i 11.7 mL HCOOH. Do roztworu dodano 1.06 g (4.5 mmol) ZrCl₄. Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 30 min, a następnie przeniesiono do autoklawu. Parametry syntezy to 150 °C oraz 24 h [257].

UiO-66-NH-SO₃H – materiałem wyjściowym do syntezy jest sieć UiO-66-NH₂-100%. 0.442 g wspomnianego MOFa zawieszono w 7.5 mL chloroformu CHCl₃, po czym dodano 33 µL kwasu chlorosulfonowego. Następnie mieszaninę pozostawiono przez czas 12 h w temperaturze pokojowej na mieszadle magnetycznym [258].

Po syntezie sieci metaloorganicznych konieczne jest ich przepłukanie oraz aktywacja. Przepłukanie ma na celu usunięcie nieprzereagowanych składników, aktywacja natomiast usuwa rozpuszczalniki oraz zaadsorbowaną wodę z porów MOFa. W przypadku sieci UiO-66, materiał został przepłukany jednokrotnie DMF – 25 mL × 1 oraz dwukrotnie CH₃OH – 25 mL × 2. Oddzielenie materiału odbywało się poprzez wirowanie przy obrotach wynoszących 6000 rpm przez 10 min. Następnie do otrzymanego materiału dodawano 25 mL CH₃OH i pozostawiano na mieszadle magnetycznym w temperaturze pokojowej przez 12 h. Otrzymaną, po procesie oczyszczenia sieć metaloorganiczną, poddawano dwustopniowej aktywacji. W pierwszym etapie materiał umieszczano w piecu próżniowym w temperaturze 120 °C przez 12 h. Kolejno w piecu w temperaturze 270 °C (200 °C dla materiału UiO-66-NH₂-X% ze względu na jego mniejszą stabilność w wyższych temperaturach) przez 24 h. Proces płukania UiO-66-COOH polega na przemyciu DMF – 20 mL × 1 oraz H₂O – 20 mL × 1, aktywacja materiału zachodzi dwuetapowo w próżni i podwyższonej temperaturze. W przypadku UiO-66-SO₃H proces opłukania odbywał się z zastosowaniem EtOH – 20 mL × 3. Materiał poddano wyłącznie aktywacji w piecu próżniowym. Natomiast do przemycia UiO-66-NH₂-SO₃H stosowany jest CHCl₃ – 7.5 mL × 2. Aktywacja odbywa się w 40 °C przez 12 h w piecu pod próżnią.

Sieci Zr-MOF

UiO-67 – w celu przeprowadzenia syntezy wspomnianego materiału odważono 0.54 g (2.32 mmol) ZrCl₄, który rozpuszczono w 9 mL DMF i 0.250 mL H₂O. Mieszaninę podgrzewano na mieszadle magnetycznym w 80 °C przez 10 min, po

czym dodano 0.85 g (6.95 mmol) kwasu benzoesowego. Następnie przeniesiono na łaźnię ultradźwiękową na czas 10 min, celem dokładnego rozpuszczenia oraz wymieszania składników. Kolejno dodano 0.56 g (2.32 mmol) kwasu 1,1'-bifenylo-4,4'-dikarboksylowego. Syntezę prowadzono pod chłodnicą zwrotną, w temperaturze 130 °C przez 16 h [186].

Alternatywna metoda syntezy materiału UiO-67, prowadzona w warunkach solwotermalnych i polega na rozpuszczeniu 0.32 g (1.37 mmol) ZrCl_4 i 0.32 g (1.92 mmol) kwasu bifenyłodikarboksylowego w mieszaninie 60 mL DMF i 1.2 mL kwasu trifluorooctowego. Mieszaninę umieszcza się w łaźni ultradźwiękowej na czas 10 min, a następnie w autoklawie. Synteza odbywa się w piecu w 120 °C przez 24 h.

Po syntezie materiał opłukano DMF – 20 mL $\times$ 5 oraz acetonem – 20 mL $\times$ 3 łożaorazowo odwirowując materiał – 10 min, 6000 rpm. Aktywacja materiału odbywa się w piecu próżniowym w temperaturze 80 °C przez 12 h.

MOF-808 – synteza polega na odważeniu 0.65 g (2.02 mmol) $\text{ZrOCl}_2 \times 8\text{H}_2\text{O}$ oraz 0.49 g (2.33 mmol) kwasu benzeno-1,3,5-trikarboksylowego (kwasu trimesowego). Część metaliczną rozpuszczono w 40 mL HCOOH , natomiast w celu rozpuszczenia ligandu zastosowano 38.5 mL DMF. Następnie połączono ze sobą oba roztwory (ligand do metalu), po czym uzyskaną mieszaninę mieszano na mieszadle magnetycznym przez 20 min w temperaturze pokojowej. Po tym czasie mieszaninę przeniesiono do szklanej butelki, a syntezę prowadzono w piecu w 110 °C przez 48 h [186].

Proces opłukania materiału polegał na dodaniu 60 mL DMF, a następnie grzaniu mieszaniny pod chłodnicą zwrotną na mieszadle magnetycznym przy 350 rpm w temperaturze 100 °C przez 8 h. Następnie analogicznie mieszaninę podgrzewano w obecności 60 mL acetonu przy 60 °C przez 8 h, stosując 600 rpm. Sieć aktywowano w piecu próżniowym w temperaturze 80 °C przez 12 h.

Dodatkowo przeprowadzono syntezę sieci metaloorganicznej MOF-808 z zastosowaniem promieniowania mikrofalowego (*microwave, MW*), co miało podnieść ekologiczność syntezy oraz skrócić czas jej trwania. Synteza polegała na odważeniu $\text{ZrOCl}_2 \times 8\text{H}_2\text{O}$ w ilości 1.28 g (3.98 mmol) oraz kwasu

benzeno-1,3,5-trikarboksylowego (kwasu trimesowego) w ilości 0.28 g (1.33 mmol). Jednostki budulcowe sieci zostały rozpuszczone w 20 mL mieszaniny HCOOH/H₂O w stosunku objętościowym 10/10 (v/v). Mieszanina została umieszczona w szklanym reaktorze o objętości 30 mL, a następnie poddana działaniu promieniowania MW. Praca reaktora odbywała się w trzech etapach. Pierwszy z nich (1) polegał na dogrzewaniu mieszaniny do zadanej temperatury 95 °C w określonym czasie, różnym w zależności od wariantu syntezy; drugi etap (2) było to grzanie mieszaniny reakcyjnej w temp. 95 °C przez 1 h; trzecim etapem (3) było szybkie schłodzenie mieszaniny do temperatury 55 °C w czasie 2 min. Reakcję prowadzono w trzech wariantach, różniących się czasem nagrzewania (etap 1). Zastosowano następujące czasy nagrzewania: 15 min, 60 min, 120 min, co skutkowało powstaniem trzech materiałów MOF-808 różniących się właściwościami fizykochemicznymi. Struktury te zostały określone jako kolejno: MOF-808_15; MOF-808_60 oraz MOF-808_120 [259].

Proces opłukania materiału został przeprowadzony przepłukanie H₂O – 10 mL × 3 oraz acetonem – 10 mL × 1, oddzielając otrzymany proszek za pomocą wirówki przy parametrach: obrotów 6000 rpm oraz czasu 5 min. Następnie materiał aktywowano w warunkach próżniowych, w temperaturze 110 °C przez 10 h.

NU-1000 – pierwszym krokiem syntezy sieci NU-1000 była synteza związku wyjściowego do syntezy linkera struktury – kwasu tetraetylo-4,4',4'',4'''-(pireno-1,3,6,8-tetrailo)tetrabenzoesowego (H₄TBAPy). Następnie syntezowano MOFa stosując: 2 g (2.93 mmol) H₄TBAPy, 4.85 g (15.05 mmol) ZrOCl₂ · 8H₂O oraz 135 g (1.11 mol) kwasu benzoowego. Metal wraz z kwasem benzoowym został rozpuszczony w 300 mL DMF, natomiast ligand w 100 mL DMF. Oba roztwory podgrzewano w temperaturze 100 °C przez 1 h, a następnie połączono (ligand do metalu). Otrzymaną mieszaninę przelano do szklanej butelki, którą umieszczono w piecu w temperaturze 120 °C przez 16 h. Następnie przeprowadzono wieloetapowy proces opłukania i aktywacji materiału. Wszystkie korki syntezy oraz aktywacji materiału zostały odtworzone z pracy Wang *et al.* [260]. Zastosowano wariant na 2.5 g NU-1000.

9.1.2. Sieci metaloorganiczne o żelazowych centrach metalicznych Fe-MOF

MIL-100 – 1.19 g (5.99 mmol) $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ rozpuszczono w 48.6 mL H_2O , natomiast 0.84 g (3.99 mmol) kwasu trimesowego rozpuszczono w 13.5 mL 1M NaOH. Roztwór ligandu umieszczono w rozdzielaczu, a następnie bardzo powoli wkraplano do roztworu metalu, umieszczonego na mieszadle magnetycznym. Syntezę prowadzono w temperaturze pokojowej, przy ciągłym mieszaniu przez 24 h [261].

W celu przemycia materiału stosuje się H_2O – 20 mL $\times$ 3 oraz EtOH – 20 mL $\times$ 1. Proces separacji prowadzi się z użyciem wirówki przy 6000 rpm przez 10 min. Następnie materiał aktywuje się w warunkach próżniowych w 80 °C przez 12 h.

MIL-101 – w tym przypadku, w 60 mL DMF rozpuszczono 1.62 g (5.99 mmol) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ oraz 0.49 g (2.94 mmol) kwasu tereftalowego. Mieszanina została umieszczona w autoklawie, a następnie w piecu. Syntezę prowadzono w 110 °C przez 24 h. Synteza z przepisu Chen *et al.* [262] z wprowadzonymi modyfikacjami.

Materiał przepłukuje się DMF – 20 mL $\times$ 2 oraz EtOH – 20 mL $\times$ 3 odwirowując materiał przy 6000 rpm przez 10 min. Aktywacja prowadzona jest w warunkach próżniowych w 80 °C przez 12 h.

9.1.3. Sieci metaloorganiczne o cynkowych centrach metalicznych Zn-MOF

MOF-5 – $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ w ilości 0.71 g (2.39 mmol) oraz kwas tereftalowy w ilości 0.13 g (0.78 mmol) rozpuszczono w 20 mL DMF. Mieszaninę umieszczono w szczelnie zamkniętym autoklawie, a syntezę prowadzono w piecu przez 16 h w 120 °C [98].

Uzyskany roztwór sączy się, a otrzymany filtrat umieszcza się w 25 mL DMF na okres 24 h. Następnie DMF zastępuje się chloroformem. Po upływie 24 h osad suszy się, po czym aktywuje w piecu próżniowym w 120 °C przez 12 h.

ZIF-8 – synteza materiału odbywa się metodą nonsolwotermalną. 1.29 g (4.33 mmol) $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ rozpuszcza się w 100 mL H_2O . W tym samym czasie, 1.31 g (15.95 mmol) 2-metyloimidazolu rozpuszcza się w 100 mL CH_3OH . Oba roztwory miesza się z sobą, dodając roztwór ligandu do roztworu metalu. Synteza prowadzona jest przez 24 h w temperaturze i ciśnieniu otoczenia przy ciągłym mieszaniu [263].

Po odwirowaniu (6000 rpm, 10 min), otrzymany materiał przepłukuje się CH_3OH – $20 \text{ mL} \times 2$, a następnie aktywuje w warunkach próżniowych w 80°C przez 12 h.

bioMOF-1 – w 54 mL DMF rozpuszczono 0.322 g (1.47 mmol) $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0.242 g (1.0 mmol) kwasu bifenyldikarboksylowego oraz 0.0682 g (0.50 mmol) adeniny. Do mieszaniny dodano 4 mL H_2O oraz 0.181 mL HNO_3 . Syntezę prowadzono jest w szklanej butelce w 130°C przez 24 h [264].

Otrzymany materiał sączy się, a następnie przemywa DMF – $20 \text{ mL} \times 3$. Po procesie opłukania, osad suszy się w przepływie argonu przez 30 min.

9.1.4. Sieci metaloorganiczne o miedziowych centrach metalicznych Cu-MOF

HKUST-1 – $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ w ilości 0.88 g (3.64 mmol) rozpuszczono w 12 mL H_2O . Równocześnie 0.42 g (2.0 mmol) kwasu trimesowego rozpuszczono w 12 mL $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. Zmieszano oba roztwory, następnie umieszczono w autoklawie. Synteza prowadzona była w 110°C przez 18 h [265].

Następnie otrzymany roztwór poddano sączeniu, a osad przemyto $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ – $20 \text{ mL} \times 2$ oraz H_2O – $20 \text{ mL} \times 2$.

9.2. Opis metod charakterystyki fizykochemicznej sieci metaloorganicznych MOF

Po otrzymaniu sieci metaloorganicznych, konieczne jest określenie ich właściwości fizykochemicznych. W tym celu materiał MOF poddaje się szeregowi badań, które pozwalają potwierdzić poprawność syntezy czy krystaliczny charakter materiału. Ponad to, ustalona zostaje powierzchnia właściwa czy rozmiar porów, a także ich dystrybucja. Możliwe jest również zdobycie informacji na temat morfologii sieci metaloorganicznej czy nawet jej stabilności termicznej. Poniżej opisano wszystkie badania, służące charakterystyce MOFów zastosowane w niniejszej rozprawie doktorskiej.

Proszkowa dyfrakcja promieni rentgenowskich (Powder X-ray Diffraction, PXRD) – badanie to pozwala ocenić krystaliczny charakter materiału. Poprzez ocenę obecności bądź braku refleksów przy określonych kątach 2θ ($^\circ$) możliwe jest potwierdzenie poprawności syntezy. W celu przeprowadzenia analizy PXRD zastosowano dyfraktometr X'Pert Pro MPD (PANalytical). Aparat wyposażony był w lampę

miedziową emitującą promieniowanie $\text{CuK}\alpha$, pracującą przy natężeniu 30 mA i napięciu 40 kV. Zakres zbierania danych 2θ wynosił $3^\circ - 80^\circ$ z krokiem pomiarowym 0.033° .

Spektroskopia w podczerwieni z transformacją Fouriera (*Fourier Transform Infrared Spectroscopy, FTIR*) – technika ta daje nam informację na temat wiązań występujących w MOFach, a tym samym obecności grup funkcyjnych. Pośrednio pozwala nam stwierdzić poprawność syntezy. Możliwe jest zastosowanie kilku rodzajów technik FTIR. Dokładniej, technika osłabionego odbicia (*Attenuated Total Reflectance, ATR*) jest szybką, lecz bardzo dokładną analizą potwierdzającą obecność określonych wiązań w szkielecie sieci metaloorganicznej. W przypadku transmisyjnej spektroskopii w podczerwieni (*Transmission FTIR*) proces przygotowania próbki do pomiaru jest dłuższy. Związane jest to z koniecznością wcześniejszej aktywacji materiału w 110°C przez 1h. Pomiar widma odbywa się w warunkach wysokiej próżni. Wskutek tego, usunięta zostaje m.in. woda zaadsorbowana przez materiał. Wyrzewianie powoduje także wzrost intensywności pasm na widmie, co ułatwia ich interpretację. W tej metodzie materiał sprasowywany jest w formie pastylki z dodatkiem KBr. Ostatnią z metod jest spektroskopia odbicia rozproszonego (*Diffuse reflectance infrared Fourier transform spectroscopy, DRIFT*). Jest ona stosowana w celach badania wiązań występujących na powierzchni materiałów. Próbka podczas analizy znajduje się w przepływie argonu, a pomiaru dokonują się w temperaturze 110°C po 1 h grzaniu materiału. Wszystkie techniki zostały wykonane na spektrofotometrze marki Thermo Scientific Nicolet iS10. Widma zbierane były w zakresie $4000 - 650\text{ cm}^{-1}$, przy 128 skanach i rozdzielczości 4 cm^{-1} . W pracy doktorskiej zastosowano wszystkie z wymienionych rodzajów spektroskopii FTIR.

μ Raman – spektroskopia μ Ramana stosowana jest jako technika komplementarna do spektroskopii w podczerwieni. Pozwala nam zaobserwować wiązania i oddziaływania, niemożliwe do zaobserwowania metodą FTIR. Analiza została wykonana za pomocą spektrometru WITec Alpha 300M+. Aparat wyposażony był w obiektyw 50x, diodę o długości fali 785 nm i siatkę 300. Każdorazowo pomiar wykonywany był 10 raz przez 60 s. W zależności od rodzaju materiału zmieniano moc lasera, tak by zapobiec jej degradacji.

Niskotemperaturowa sorpcja i desorpcja azotu N_2 – wspomniana analiza pozwala na uzyskanie informacji dotyczących wielkości powierzchni właściwej. Możliwe jest wyznaczenie powierzchni metodą izotermi Brunauera, Emmetta i Teller (BET) S_{BET} , odnoszącą się do układów wielowarstwowych oraz izotermi Langumira S_L dla pojedynczej warstwy. Badanie to dostarcza informacji o wielkości porów, a także o ich dystrybucji. Objętość porów została wyliczona metodą nielokalnej teorii funkcyjności gęstości (*Density functional theory, DFT*) w oparciu o pory cylindryczne oraz adsorbat w postaci N_2 . Parametry te są szczególnie istotne, biorąc pod uwagę potencjalne zastosowanie MOFów, w tym przebadane i poruszane w tej pracy aplikacje biomedyczne. Badanie zostało wykonane z użyciem aparatu ASAP 2020, pracującym w zakresie ciśnień 0 – 0.1 MPa. Przed badaniem, każda z analizowanych próbek została odgazowana w temperaturze 120 °C i ciśnieniu 10^{-4} Pa przez 12 h. Podczas badania utrzymywane były warunki izotermiczne (-196 °C).

Skaningowa mikroskopia elektronowa (*Scanning electron microscopy, SEM*) – została użyta w celu określenia morfologii powierzchni sieci metaloorganicznych. Wykonane mikrofotografie dostarczają informacji na temat kształtu oraz rozmiaru cząstek MOFów. Ma to duże znaczenie w przypadku zastosowania sieci metaloorganicznych w medycynie i farmacji, ze względu na panujące restrykcje dotyczące rozmiarów sieci. Związane jest to z bezpieczeństwem stosowania materiałów, a także skutecznością ich działania. W badaniu posłużono się skaningowym mikroskopem elektronowym Apreo 2 s LoVac marki Thermo Fisher Scientific. Aparat pracuje w trybie wysokiej i niskiej próżni, przy napięciu przyspieszającym 200 V – 30 kV, ciśnieniu 10 – 500 Pa (dla trybu niskiej próżni) oraz prądzie w zakresie 1 pA – 50 nA. W układzie znajdują się mikroskop elektronowy Schottky’ego z emisją polową (FESEM), system deakceleracji wiązki elektronów oraz filtr dla energii elektronów rozproszonych wstecznie (BSE). Wszystkie mikrofotografie zostały wykonane w przybliżeniu 40x – 1 000 000x.

9.3. Opis metod syntezy i charakterystyki substancji aktywnych farmakologicznie

W celu zsyntezowania substancji aktywnych farmakologicznie, dokładniej aripiprazolu oraz wortiooksetyny, zastosowano metody, bazujące na zasadach Zielonej Chemii. Leki zsyntezowano z zastosowaniem ultradźwięków w specjalistycznym

sonikatorze oraz za pomocą łaźni ultradźwiękowej, a także w obecności promieniowania mikrofalowego w reaktorze mikrofalowym. Poniżej opisano specyfikację użytego sonikatora oraz reaktora.

Sonikator – sonikator firmy Qsonic Q700, działający w zakresie mocy 40 – 60 W w trybie pulsacyjnym. Amplituda ultradźwięków wynosiła 70 % w przypadku syntezy arypiprazolu oraz 80 % w przypadku syntezy wortioksetyny. Czas reakcji wynosił łącznie 10 min zarówno dla ARI oraz WO. Zastosowany tryb pracy reaktora polegał na zastosowaniu ultradźwięków przez 10 s, a następnie 10 s przerwy.

Łaźnia ultradźwiękowa – zastosowano łaźnię ultradźwiękową marki UlsonicX. Ultradźwięki dostraczane były w trybie ciągłym, moc promieniowania wynosiła 80W, a temperatura prowadzenia reakcji 50 °C. Częstotliwość ultradźwięków była równa 40 kHz.

Reaktora MW – reakcje prowadzone były w reaktorze mikrofalowym CEM Discovery o maksymalnej mocy 300 W. Mieszanina reakcyjna umieszczana była w szklanej, szczelnie zamkniętej tubie. Reakcja prowadzona była ciśnieniowo. Reaktor ma możliwość pracy w dwóch trybach. Pierwszy z nich polega na ustawieniu stałej mocy i manipulacji temperaturą, celem jej utrzymania. Drugi natomiast zachowuje stałą temperaturę reakcji i zmienną moc podczas jej trwania. Temperatura bezpieczeństwa pracy reaktora wynosi 300 °C. Szczegółowy opis syntezy WO wspomaganej promieniowaniem mikrofalowym opisany jest w rozdziale 13.2.

Związki następnie zostały scharakteryzowane. Zastosowano technikę PXRD oraz FTIR, co zostało dokładnie opisane powyżej. Dodatkowo postęp reakcji mierzono za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (*Thin Layer Chromatography, TLC*), a poprawność syntezy potwierdzono stosując Ultrasprawną Chromatografię Cieczową połączoną z Spektrometrem Mas (*Ultra Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry, UPLC-MS*). Dokładny opis zastosowanych technik umieszczono poniżej.

Ultrasprawną Chromatografię Cieczową połączoną z Spektrometrem Mas (*Ultra Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry, UPLC-MS*) – chromatogram posiadał kolumnę C18 Acquity UPLC BEH o wymiarach 2.1 × 100 mm i rozmiarze cząstek 1.7 μm. Dodatkowo wyposażony był w kwadrupolowy spektrometr mas z trybem jonizacji za pomocą elektrospreju oraz detektor typu

fotodioda DAD. Dodatkowo aparat wyposażony był w pre-kolumnę C18 Acquity UPLC BEH VanGuard o wymiarach 2.1×5 mm i uziarnieniu $1.7 \mu\text{m}$. Kolumna termostatowana była w 40°C . Jako eulentów użyto mieszaniny wody i kwasu mrówkowego (0.1%; v/v), która stanowiła Eluent A oraz mieszaniny acetonitrylu z kwasem mrówkowym (0.1%; v/v) jako Eluentu B. Zastosowano przepływ gradientowy, gdzie objętość Eluentu A zmniejszała się z 95 % do 0 % przez 10 min, a objętość Eluentu B analogicznie rosła z 0 % do 95 % w tym samym czasie. Objętościowe natężenie przepływu było równe 0.3 mL/min . Zastosowano aparat UPLC-MS/MS składający się z UPLC Waters ACQUITY oraz spektrometru mas Waters TQD.

9.4. Metody załadowania substancji aktywnych do sieci metaloorganicznych i utworzenia materiałów kompozytowych.

Tematyką prac badawczych, przeprowadzonych w niniejszej rozprawie doktorskiej, są biomedyczne zastosowania sieci metaloorganicznych. Skupiono się głównie na syntezie sieci metaloorganicznych, ich charakterystyce, co zostało opisane powyżej oraz przebadaniu potencjalnych zastosowań w dziedzinie medycyny i farmacji, dokładniej systemów dostarczania leków oraz medycznych adsorbentów. W przypadku systemów dostarczania leków (*Drug Delivery System, DDS*) opartych na sieciach metaloorganicznych konieczne jest załadowanie wybranych substancji aktywnych do struktury MOF. Proces ten może przebiegać na wiele sposobów. W badaniach posłużono się głównie dwoma sposobami, które szczegółowo opisano poniżej. Po wprowadzeniu substancji leczniczej do sieci metaloorganicznej otrzymujemy materiał kompozytowy określony jako substancja aktywana@sieć metaloorganiczna (w miejsce substancji aktywnej wstawiamy nazwę załadowanego związku).

Pierwszy sposób załadowania substancji aktywnej nazywany jest metodą adsorpcji. Opiera się na przygotowaniu roztworu leku o określonym stężeniu 0.1 mg/mL i objętości 10 mL , a następnie dodaniu go do 100 mg uprzednio aktywowanej sieci metaloorganicznej. Przed adsorpcją leku z roztworu przeprowadza się aktywację materiału w warunkach próżniowych w 120°C przez 1 h . Kolejno adsorbuje się lek na materiał MOF oraz ponownie wytwarza próżnię w temperaturze pokojowej.

Tak przygotowaną mieszaninę pozostawia się mieszając na mieszadle magnetycznym przez 24 h. Proces załadowania odbywa się w kolbach typu Schlenk. Po tym czasie mieszaninę odwirowuje się (10 min, 6000 rpm). Otrzymane ciało stałe stanowi materiał kompozytowy (substancja aktywna@sieć metaloorganiczna), natomiast przesącz używany jest do wyznaczenia rzeczywistej ilości leku załadowanego do MOFa. W celu obliczenia stopnia załadowania leku zastosowano poniższy wzór (Równanie 1).

$$\text{Substancja aktywna (wt. \%)} = \left[\frac{m_s - C \cdot 10 \text{ mL}}{m_{MOF} + m_s - C \cdot 10 \text{ mL}} \right] \cdot 100 \text{ (Równanie 1)}$$

m_s – masa substancji aktywnej użytej w celu przygotowania roztworu, 100 mg

m_{MOF} – masa MOFa użyta w procesie załadowania, 100 mg

C – stężenie substancji aktywnej w filtracie (mg/mL). Stężenie wyliczone jest z wartości absorbancji, bazując na równaniu, krzywej kalibracyjnej

Drugi ze sposobów wprowadzenia substancji aktywnej do sieci metaloorganicznej bazuje na metodzie pierwszej wilgotności. Polega ona na wcześniejszym wyznaczeniu chłonności materiałów MOF. Następnie, w oparciu o rozpuszczalność wybranej substancji aktywnej i wyznaczoną chłonność MOFa, przygotowujemy jest roztwór leku. Kolejno materiał impregnuje się przygotowanym roztworem leku, co skutkuje powstaniem materiału kompozytowego. Ilość leku, która znajduje się w MOFie jest dokładnie znana, co ogranicza potencjalne straty substancji aktywnej. Impregnacja materiału może być powtarzana wielokrotnie. Jest to zależne od ilości substancji, którą chcemy wprowadzić do struktury. Ta z kolei ściśle wiąże się z literaturową dawką terapeutyczną wybranego leku.

W pracy badawczej za pomocą pierwszej metody załadowano następujące leki: **5-fluorouracyl (5-FU)**, **kwasy α-cyjano-4-hydroksycynamonowe (α-CHC)** oraz **propranolol (PRO)**. Druga metoda została zastosowana w celu wprowadzenia do sieci metaloorganicznej **naloksonu (NAL)** oraz **flumazenilu (FLU)**, a także zsyntezowanych leków: **arypiprazolu (ARI)** oraz **wortiooksetyny (WO)**. Utworzone materiały kompozytowe zostały scharakteryzowane analogicznymi metodami fizykochemicznymi co czyste MOFy (PXRD, FTIR, μRaman, niskotemperaturowa sorpcja i desorpcja N₂, SEM).

9.5. Badanie kinetyki uwalniania substancji aktywnych z kompozytów typu substancja aktywna@sieć metaloorganiczna.

Po utworzeniu materiałów kompozytowych i ich charakterystyce, kolejnym krokiem jest przebadanie profili uwalniania załadowanych substancji aktywnych z kompozytów typu substancja aktywna@ sieć metaloorganiczna do określonych mediów. W pracy doktorskiej przeprowadzono dwa sposoby pomiaru kinetyki uwalniania. W jednym z nich stosowano dodatkową membranę w postaci foli dializacyjnej, w drugim natomiast badano uwalnianie leku z kompozytu bezpośrednio do określonego medium. Każdorazowo odważano 10 mg materiału kompozytowego, który umieszczany był w foli dializacyjnej (sposób 1) bądź w plastikowym pojemniku (sposób 2). W sposobie 1 do foli dodawano 5 mL określonego medium i tak przygotowany materiał umieszczano w plastikowym pojemniku. Następnie dodawano 35 mL tego samego medium oraz mieszadełko. Użyta membrana dializacyjna, o długości 15 cm, szerokości 25 mm i średnicy 16 mm (grubość ścianki 0.02 mm), wykonana była z celulozy regenerowanej. W sposobie 2, kompozyt umieszczano bezpośrednio w pojemniku i dodawano 40 mL medium. próbki pobierano w określonych interwałach czasowych: 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h, 8 h, 10 h i 24 h od momentu rozpoczęcia uwalniania. W przypadku 5-FU oraz α -CHC, ze względu na kinetykę uwalniania związków pobrano dodatkową próbkę po 5 min i po 12 h, a sam proces przedłużono do 48 h lub 72 h, co zostało dokładnie opisane w części z omówieniem wyników. Folię dializacyjną zastosowano w przypadku kompozytów zawierających 5-FU oraz α -CHC. W przypadku PRO, NAL, FLU, ARI i WO zastosowano badanie uwalniania sposobem 2. próbki pobierano w ilości 0.5 mL (w przypadku 5-FU, α -CHC, PRO) lub 1 mL (w przypadku NAL, FLU, ARI, WO), a objętość pozostałą w pojemniku korygowano poprzez dodatek takiej samej ilości świeżego medium. Proces prowadzono w termostatowanych warunkach, w temperaturze 36.6 °C, przy ciągłym mieszaniu. Dokonywano trzech równoległych badań dla każdego kompozytu, celem określenia błędów pomiarowych i wyliczenia średniej ilości uwolnionego leku. Rodzaj zastosowanego medium zależny był od zastosowanej substancji aktywnej i potencjalnego zastosowania sieci MOF. Został on podany dla każdego z leków

osobno w rozdziale z omówieniem wyników. Pomiar stężenia wydzielonego leku w określonych interwałach czasowych wykonano za pomocą spektrofotometru UV-vis bądź wysokosprawnej chromatografii cieczowej (*High Performance Liquid Chromatography, HPLC*). Metoda UV-vis została zastosowana w przypadku pomiaru stężenia 5-FU, α -CHC oraz PRO. HPLC natomiast znalazło zastosowania w pomiarze stężenia wydzielonego NAL, FLU, ARI, WO. Podczas badania procesu uwalniania PRO z kompozytu PRO@UiO-67 konieczne było zastosowanie techniki HPLC. Związane było to z niestabilnością, a tym samym degradacją materiału UiO-67 w roztworze symulującym płyn ustrojowy człowieka (*Simulated Body Fluid, SBF*). Degradacja MOFa powodowała wydzielanie się ligandu w postaci kwasu 1,1'-bifenylo-1,4-dikarboksylowego, który zakłócał pomiar stężenia uwolnionego leku, poprzez nachodzenia na siebie maksimum absorbancji leku i ligandu. Poniżej podano szczegółowe parametry pracy obydwu aparatów.

Spektroskopia UV-vis (*Ultra-visible spectroscopy, UV-vis*) – Do oznaczenia stężenia substancji za pomocą spektroskopii UV-Vis posłużono się spektrofotometrem Evolution 220 UV-Visible. Badano absorbancję w zakresie 200 – 750 nm, stosując czas integracji 0.05 s i szybkość skanowania 1200.00 nm/min. Szczelinę ustawiono na 1 nm. Maksimum absorbancji znajdowało się przy $\lambda = 265$ nm dla 5-FU; $\lambda = 291$ nm dla α -CHC; $\lambda = 290$ nm dla PRO. Roztwór poddawany badaniu umieszczano w kwarcowych kuwetach. Przed pomiarem kinetyki uwalniania, wykonywano krzywą kalibracyjną. Przygotowano roztwór leku o stężeniu wyjściowym 0.1 mg/mL, a następnie kolejne rozcieńczenia poprzez dodatek 5 mL rozpuszczalnika i 5 mL roztworu wyjściowego (a następnie każdego, kolejno przygotowanego roztworu), zmierzono absorbancję oraz wyznaczono równanie krzywej kalibracyjnej. Równanie posłużyło do obliczenia stężenia leku uwolnionego z kompozytu.

Wysokosprawna chromatografia cieczowa (*High Performance Liquid Chromatography, HPLC*) – Roztwory leków pobrane po konkretnych interwałach czasowych przefiltrowywano przez nylonowe filtry strzykawkowe o średnicy 0.22 μ m, do specjalnych, szklanych, fiolek o objętości 1.5 mL, które następnie umieszczano w aparacie. W badaniach posłużono się chromatografem Thermo Vanquish Core, wyposażonym w detektor DAD oraz detektor fluorescencyjny. Rodzaj kolumny zależny był od zastosowanej metody, a ta od rodzaju analizowanego

związku. Szczegółowe metody detekcji konkretnych substancji aktywnych z użyciem HPLC zostały opisane poniżej.

Detekcja **propranololu PRO** techniką HPLC odbywała się na kolumnie Accucore™ C18, o wymiarach 150×3.0 mm i uziarnieniu 2.6 μm. Fazę ruchomą stanowiła mieszanina eluentów: 0.25 mM mrówczan amonu w 0.1% HCOOH (eluent A) oraz acetonitryl ACN (eluent B). Analiza odbywała się w przepływie gradientowym przez 10 min. Przez pierwsze 0 – 4.87 min stosunek eluentu A zmniejszał się z 95 do 45 %. Następnie od 4.87 min do 5.29 min następował jego wzrost z 45 do 95 %. Stosunek taki utrzymywał się do 10 min czasu trwania analizy. Objętościowe natężenie przepływu wynosiło 0.6 mL/min, objętość nastrzyku natomiast 25 μL. Przez cały okres pomiarowy kolumna utrzymywała stałą temperaturę 30 °C. Czas retencji PRO wynosił $t_r = 5.2$ min przy $\lambda = 290$ nm.

W przypadku detekcji **naloksonu NAL** zastosowano kolumnę Accucore™ C18, o wymiarach 150×3.0 mm i uziarnieniu 2.6 μm. W tym przypadku faza ruchoma składała się z 0.25 mM mrówczanu amonu w 0.1 % HCOOH (eluent A) oraz metanolu CH₃OH (eluent B). Analizę prowadzono przez 20 min w przepływie gradientowym. Początkowo od 0 min do 1 min zawartość eluentu A wynosiła 95 %. Następnie do 8 min analizy, zawartość eluentu A spada do 5 %. Stosunek taki utrzymuje się do 12 min, po czym następuje bardzo szybki wzrost eluentu A do 95%, co następuje do 12,20 min pomiaru. Analiza od 12,20 min do 20 min prowadzona jest przy stałym stosunku objętościowym eluentu A 95% oraz eluentu B 5%. Objętość nastrzyku wynosiła 25 μL, przy objętościowym natężeniu przepływu 0.3 mL/min. Temperatura kolumny wynosiła 30 °C. Czas retencji naloksonu wynosi $t_r = 7.6$ min przy $\lambda = 280$ nm.

Flumazenil FLU również analizowany był techniką HPLC. Pomiar odbywał się metodą gradientową przez 17 min. Natężenie przepływu wynosiło 0.6 mL/min. Jako eluent zastosowano 5 mM octan amonu w 1% acetonitrylu (eluent A) oraz acetonitryl ACN (eluent B). W 0 min pomiaru stosunek eluentu A do B wynosił 90 % do 10 %. Następnie w czasie 0 – 3.5 min zawartość eluentu A spada do 60 %. Takie zawartości utrzymują się do 10 min trwania pomiaru. Następnie dochodzi do gwałtownego wzrostu zawartości eluentu A do 90 % w czasie 10.1 min. Takie stosunki objętościowe utrzymywane są do 17 min. Objętość nastrzyku wynosiła 25 μL. Czas retencji FLU

to $t_r = 5.2$ min przy $\lambda = 250$ nm. Kolumna zastosowana w analizie to kolumna Accucore™ C18, o wymiarach 150×3.0 mm i uziarnieniu 2.6 μm . Temperatura kolumny wynosiła 25 °C.

Analiza **arypiprazolu ARI** odbywała się w przepływie izokratycznym przez 10 min. Jako fazy ruchomej użyto acetonitrylu ACN (eluent A) oraz 20 mM octanu amonu (eluent B) w stosunku objętościowym A/B równym 90 %/10 %. Objętościowe natężenie przepływu było równe 1 mL/min, objętość nastrzyku natomiast 20 μL . Kolumna typu Eurospher II 100-5 C18 o wymiarach 150 mm×4.6 mm oraz uziarnieniu 5 μm , termostatowana była w 30 °C. Arypiprazol analizowany był przy $\lambda = 240$ nm i czasie retencji $t_r = 4.1$ min.

Wortiooksetyna WO analizowana była w przepływie izokratycznym, trwającym 10 min. Kolumna typu Eurospher II 100-5 C18 o wymiarach 150 mm×4.6 mm oraz uziarnieniu 5 μm posłużyła jako faza stacjonarna. Fazę ruchomą stanowiła mieszanina eluentów: 0.04 M KH_2PO_4 (eluent A) oraz acetonitryl ACN (eluent B), w stosunku objętościowym 40%/60%. Objętościowe natężenie przepływu wynosiło 1 mL/min, natomiast nastrzyk próbki miał objętość 25 μL . Przez cały czas trwania analizy kolumna była termostatowana w 30 °C. Czas retencji wortiooksetyny wynosił $t_r = 3.4$ min przy $\lambda = 260\text{nm}$.

9.6. Badanie kinetyki adsorpcji związków psychoaktywnych na sieciach metaloorganicznych

Tematyka rozprawy doktorskiej skupiała się na biomedycznych zastosowaniach sieci metaloorganicznych. Poza systemami dostarczania leków, zaproponowano całkiem nowe podejście skupiające się adsorpcji substancji psychoaktywnych z organizmu człowieka. Takie potencjalne medyczne adsorbenty oparte o szkielet metaloorganiczny są drugim tematem, który został przebadany w niniejszej pracy. Przebadano kinetykę adsorpcji następujących związków psychoaktywnych: **mefedron (4-metylometkatynon, 4-MMC)**, **morfina (MORPH)** oraz **diazepam (DIA)**. Ze względu na duże różnice w wielkości czy właściwościach wymienionych związków, przeprowadzone badanie sorpcji różniło się dla każdej z wymienionych substancji.

Sorpcja **mefedronu 4-MMC** odbywała się poprzez odważenie po 10 mg wybranych i uprzednio aktywowanych (podwyższona temperatura, warunki próżniowe) materiałów

typu MOF, a następnie dodaniu do nich po 2 mL roztworu 4-MMC o stężeniu 0.09 mg/mL, co odpowiada stężeniu 500 μ M. Próbkę w ilości 0.1 mL pobierano w ustalonych wcześniej interwałach czasowych: 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h oraz 24 h. Następnie każdą z próbek rozcieńczano, dodając 0.2 mL H_2O , oraz przefiltrowywano stosując nylonowy filtr strzykawkowy o średnicy porów 0.22 μ m. W celu określenia zmniejszającego się stężenia 4-MMC zastosowano technikę HPLC. Użyto takiej samej metody jak podczas analizy propranololu, co szczegółowo opisano powyżej (rozdział 8.5). Dodatkowym badaniem było wyznaczenie kinetyki za pomocą izotermy Langumira i Freundlicha. Odbywało się to poprzez odważenie po 10 mg materiału, który cechował się największą wydajnością w procesie sorpcji. Następnie dodano po 0.2 mL roztworu 4-MMC kolejno o stężeniach: 500 μ M, 1000 μ M, 1500 μ M oraz 2000 μ M co odpowiada: 0.09 mg/mL, 0.18 mg/mL, 0.27 mg/mL oraz 0.36 mg/mL mefedronu. Pobrano 0.1 mL próbki przed rozpoczęciem analizy, po 6 h oraz 24 h czasu jej trwania. Analogicznie rozcieńczono próbki poprzez dodatek 0.2 mL H_2O , a następnie poddano analizie.

Badanie adsorpcji **morfiny MORPH** wykonano poprzez odważenie 20 mg wybranych sieci metaloorganicznych, które umieszczono w plastikowym pojemniku. Następnie dodano 30 mL roztworu morfiny o stężeniu 0.1 mg/mL. Próbkę pobierano w konkretnych interwałach czasowych: 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h i 24 h. Pobierano 1 mL próbki, którą następnie rozcieńczano dodając 0.5 mL czystego medium, a tak przygotowany roztwór przefiltrowywano przez nylonowy filtr strzykawkowy o średnicy porów 0.22 μ m. Stężenie MORPH w pobranych próbkach wyznaczono techniką HPLC. W tym celu użyto kolumny Accucore™ C18 o wymiarach 150×3.0 mm i uziarnieniu 2.6 μ m. Analiza odbywała się w przepływie izokratycznym przez 10 min. Metanol oraz 0.05% kwas octowy w stosunku objętościowym 5%/95% (v/v) pełniły rolę fazy ruchomej. Natężenie przepływu wynosiło 0.5 mL/min, natomiast objętość nastrzyku 25 μ L. Czas retencji MORPH wynosił 2.2 min. Detekcja przeprowadzono była na detektorze fluorescencyjnym przy długości fali wzbudzenia $\lambda = 280$ oraz emisji $\lambda = 335$ nm. Po upływie 24 h, roztwór MORPH z dodanym MOFem odwirowano (10 min, 6000 rpm). Uzyskany proszek stanowił materiał kompozytowy MORPH@MOF z zaadsorbowaną podczas procesu substancją aktywną. Materiał ten został poddany charakterystyce fizykochemicznej z zastosowaniem omówionych powyżej technik (PXRD, FTIR, μ Raman, niskotemperaturowa sorpcja i desorpcja N_2 oraz SEM).

Kolejnym badaniem było wyznaczenie izotermy Langumira oraz Freundlicha, celem określenia kinetyki sorpcji morfiny. Wybrano materiał o największej efektywności sorpcji. Wybrana sieć metaloorganiczna została aktywowana w wysokiej próżni w 120 °C przez 12 h bezpośrednio przed rozpoczęciem procesu. Do 20 mg materiału dodano 30 mL roztworów MORPH o różnych stężeniach, odpowiednio: 0.1 mg/mL, 0.2 mg/mL oraz 0.4 mg/mL. Następnie pobierano po 1 mL roztworu w interwałach 0 min, 6 h oraz 24 h. Analiza stężenia narkotyku odbywała się opisaną wyżej metodą z zastosowaniem techniki HPLC.

W przypadku substancji psychoaktywnej jaką jest **diazepam DIA**, odważono po 20 mg wybranych struktur metaloorganicznych, uprzednio zaaktywowanych w piecu próżniowym w podwyższonej temperaturze 120 °C przez 12 h. Do MOFów dodano 4 mL roztworu diazepam o stężeniu 0.3 mg/mL, co odpowiada 1000 µM. W celu rozpuszczenia diazepemu konieczne było zastosowanie mieszaniny C₂H₅OH/H₂O w stosunku objętościowym 1/4. Sorpcję prowadzono w warunkach termostatowanych w temperaturze 25 °C. Pobierano po 0.1 mL próbki w odpowiednich interwałach czasowych wynoszących: 1 min, 2 min, 5 min, 7 min, 9 min, 12 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 6 h i 24 h. Każdą z próbek rozcieńczano przez dodanie 0.2 mL mieszaniny C₂H₅OH/H₂O. Do analizy stężenia DIA posłużono się techniką HPLC. Przed pomiarem próbki zostały przefiltrowane z użyciem filtrów strzykawkowych, wykonanych z nylonu, o średnicy porów 0.22 µm. Analiza odbywała się w przepływie izokratycznym przez 15 min, z natężeniem 0.5 mL/min. Fazę ruchomą stanowiła mieszanina eluentów: H₂O (eluent A), CH₃OH (eluent B) oraz ACN (eluent C) w stosunku objętościowym A:B:C wynoszącym 50 %:45 %:5 %. Zastosowano kolumnę Accucore™ C18, o wymiarach 150×3.0 mm i uziarnieniu 2.6 µm. Przez okres trwania pomiarów kolumna była termostatowana w 50 °C. Objętość nastrzyku próbki wynosiła 25 µL. Czas retencji DIA dla długości fali równej $\lambda = 210$ nm wynosił $t_r = 8.8$ min.

Dodatkowo wykonano eksperyment określający wartości izotermy Freundlicha oraz Langumira dla procesu sorpcji diazepam. W tym celu przygotowano trzy różne stężenia wyjściowe diazepam w mieszaninie C₂H₅OH/H₂O. Stężenia były równe 0.08 mg/mL, 0.34 mg/mL oraz 0.66 mg/mL, co odpowiadało kolejno 500 uM, 1000 uM oraz 1500 uM. Badanie zostało przeprowadzone analogicznie do procesu sorpcji.

Pobrano jednak trzy próbki: po 0 min, 6 h oraz 24 h. Do analizy zastosowaną tą samą metodę analityczną z zastosowaniem HPLC.

10. Wyniki – czyste sieci metaloorganiczne MOF

W niniejszym rozdziale rozprawy doktorskiej zajmę się omówieniem wyników charakterystyki fizykochemicznej wykonanej dla wszystkich zsyntezowanych sieci metaloorganicznych. Każda z struktur została poddana badaniom opisanym w rozdziale 8.2. W Tabeli 1 zestawiono wszystkie materiały z podziałem na rodzaj centrum metalicznego.

Tabela 1. Zestawienie zsyntezowanych struktur typu MOF z podziałem na rodzaj centrum metalicznego oraz organicznego linkera.

Zr-MOF	Kwas tereftalowy i jego pochodne
UiO-66 (DF, CH₃COOH, -25%HCl, Be, -NH₂-X%, -COOH, -SO₃H, -NHSO₃H) UiO-67, MOF-808, NU-1000	UiO-66, MIL-101, MOF-5 kwasy 2-aminotereftalowy – UiO-66-NH₂-X%, kwasy benzeno-1,2,4- trikarboksylotereftalowy – UiO-66-COOH
Fe-MOF	Kwas trimesowy
MIL-100, MIL-101	MOF-808, MIL-100, HKUS-1
Zn-MOF	Kwas 1,1'-bifenylo-4,4'-dikarboksylowy
MOF-5, ZIF-8, bioMOF-1	UiO-67, bioMOF-1
Cu-MOF	Pozostałe
HKUST-1	H₄TBAPy – NU-1000, 2-metyloimidazol – ZIF-8, sól sodowa kwasu 4-karboksyl- 2-sulfono benzoowego – UiO-66-SO₃H

10.1. Proszkowa dyfrakcja promieni rentgenowskich (*Powder X-ray Diffraction, PXRD*)

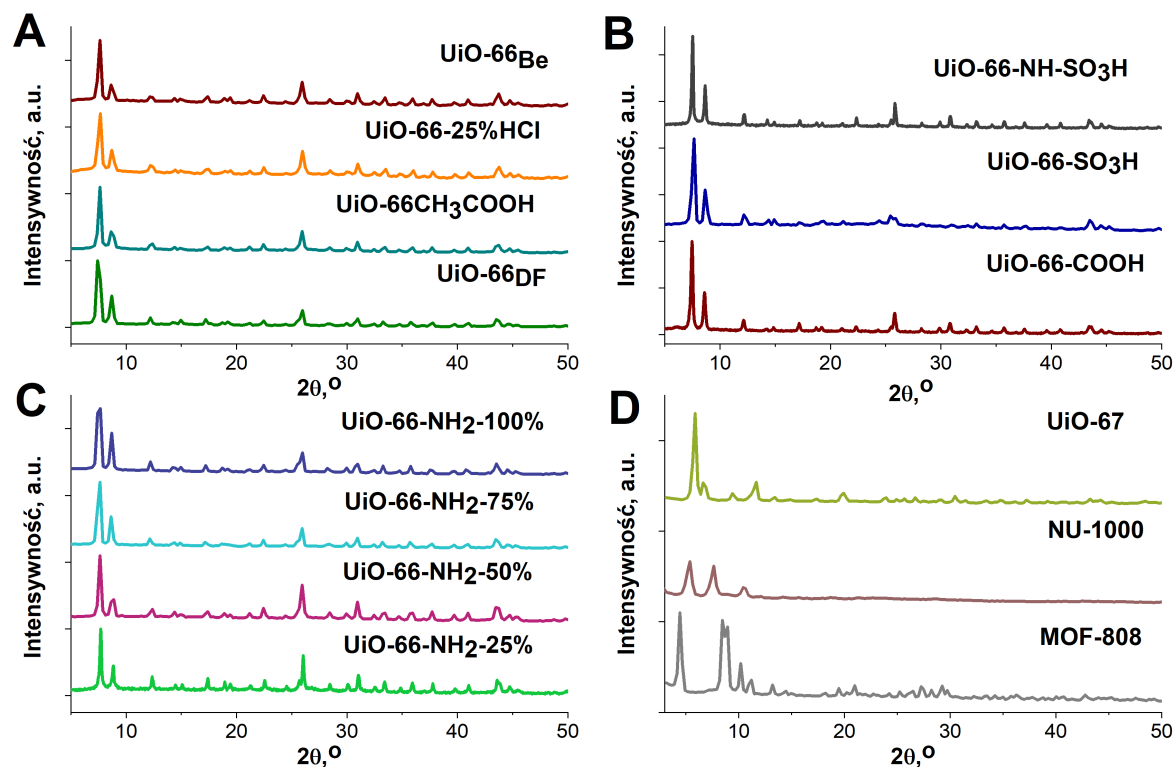
Aby zapewnić przejrzystość i czytelność pracy, wyniki z analizy dyfrakcji promieni rentgenowskich zostały podzielone z uwzględnieniem centrów metalicznych struktur MOF, zgodnie z tabelą powyżej. Dodatkowo na osobnym wykresie umieszczono

dyfraktogramy dla rodziny UiO-66, ze względu na dużą ich liczbę oraz by zapewnić łatwiejsze porównanie wyników dla struktur modyfikowanych oraz sfunkcjonalizowanych.

Analiza materiałów z użyciem proszkowej dyfrakcji promieni rentgenowskich PXRD w głównej mierze pozwala zweryfikować poprawność syntezy. Dokonuje się porównania dyfraktogramów eksperymentalnych z dyfraktogramami dostępnymi w literaturze, dokładniej położenia oraz intensywności refleksów. Dodatkowo wynik potwierdza krystaliczność materiałów typu MOF. W przypadku rodziny UiO-66 możemy zaobserwować występowanie trzech charakterystycznych refleksów przy wartościach kąta 2θ równych: 7.5° , 8.6° , 25.9° [266]. Refleksy występujące w zakresie 2θ 2.0° - 7.0° są związane z defektem brakującego klastra [73], [77]. Ponad to o krystaliczności struktury świadczą również piki przy kącie 2θ 12.1° i 14.2° [149]. Często obserwujemy się zmniejszenie ich intensywności wraz z utratą stabilności materiału [149]. W przypadku omawianych struktur metaloorganicznych refleksy związane są głównie z odległością Zr-Zr oraz Zr-O. Odzwierciedlają one regularność układu i wysokie uprządkowanie struktury [267]. Źródłem refleksów może być również oddziaływanie Zr-ligand, które wpływa na kształt struktury, a tym samym na rozmieszczenia atomów [267]. Dodatek modulatorów w postaci wspomnianych kwasów (kwas octowy [149], solny [268], benzoesowy [78]), bądź funkcjonalizacja powierzchni materiałów (grupami -COOH [91], -SO₃H [88], -NH₃^{+SO₃⁻ [258], -NH₂ [269]) nie ma bezpośredniego wpływu na pojawienie się nowych refleksów, co zaobserwować możemy na Rysunku 11 A-C. Może natomiast doprowadzić do łagodnego przesunięcia bądź zmiany intensywności refleksów charakterystycznych dla czystej struktury UiO-66_{DF} [266]. Widoczne dyfraktogramy nie różnią się od siebie, co związane jest z zastosowaniem tych samych części metalicznych oraz organicznych budujących strukturę. Na Rysunku 11D przedstawiono pozostałe Zr-MOF syntezowane w ramach badań. W przypadku sieci UiO-67 obserwujemy pojawienie się dwóch refleksów przy wartościach kąta 2θ równych 5.7° oraz 6.7° [75]. Charakteryzują się one wysoką intensywnością i w porównaniu do refleksów występujących na dyfraktogramach UiO-66 znajdują się przy niższych wartościach kąta 2θ . Są one typowe dla tej struktury [75]. Dyfraktogram NU-1000 składa się w trzech charakterystycznych refleksów. Dwa z nich, przy wartościach kąta 2θ wynoszących 5.3° oraz 7.7° , cechują się większą intensywnością. Trzeci natomiast, o mniejszej intensywności, znajduje się przy kącie 2θ równym 10.5° [49], [260].}

Dla MOF-808 obserwowalne są dwa nowe, charakterystyczne dla wspominanej sieci refleksy. Znajdują się one przy kącie 2θ równym 8.5° i 9.0° [270]. Dodatkowo refleks przy kącie $2\theta = 29.8^\circ$ potwierdza obecności ZrO_2 [270].

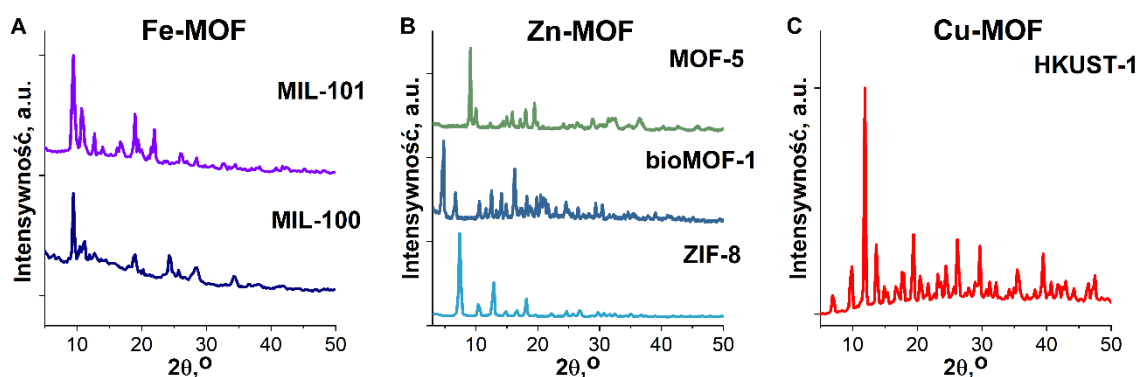
Zr-MOF



Rysunek 11. Dyfraktogramy struktur Zr-MOF (A) UiO-66 defektowane; (B) UiO-66 funkcjonalizowane; (C) UiO-66-NH₂-X%; (D) pozostałe Zr-MOF

Dla Fe-MOFów dyfraktogramy całkowicie różnią się od tych opisanych powyżej. Jest to związane przede wszystkim z zmianą metalicznego centrum tworzącego sieć. W tym przypadku położenia refleksów związane jest z odległościami między atomami żelaza oraz żelaza i tlenu. Dyfraktogram MIL-101 cechuje się obecnością licznych refleksów, o często niezbyt wysokiej intensywności. Typowymi refleksami przy kącie 2θ dla tego MOFa, są 12.7° , 16.8° , 19.0° i 21.9° [271]. Na dyfraktogramie MIL-100 widoczny jest charakterystyczny refleks przy wartości kąta 2θ równej 6.3° i 11.2° [272], [273]. Refleksy te związane są z sześcienną formą sieci. Wynik analizy PXRD dla Fe-MOF został zamieszczony na Rysunku 12A. W przypadku dyfraktogramów Zn-MOF (Rysunek 12B) bardzo mała część refleksów pokrywa się. Jest to spowodowane różnorodnymi ligandami strukturalnymi, geometryczną formą sieci, czy odmiennym ułożeniem atomów

w strukturze. MOF-5 charakteryzuje się wysoce intensywnymi refleksami przy kącie $2\theta = 9.2^\circ; 12.3^\circ; 15.0^\circ$ [274]. Intensywność i wysoki charakter refleksów potwierdzają wysoką krystaliczność materiału. Ponad to refleksy przy $32.0^\circ, 34.6^\circ$ i 36.4° kąta 2θ pochodzą od ZnO obecnego w strukturze [274]. Dla dyfraktogramu bioMOF-1 cechą charakterystyczną jest obecność bardzo dużej liczby refleksów o wysokiej intensywności. Typowe dla danej struktury refleksy znajdują się przy kątach 2θ równych: $6^\circ, 6.7^\circ, 10.4^\circ, 12.6^\circ, 14.9^\circ, 16.4^\circ, 18.2^\circ, 22.8^\circ, 24.5^\circ, 26.5^\circ, 29.4^\circ, 31.7^\circ$ oraz 32.3° , [275]. Refleksy przy kątach 2θ równych $7.8^\circ, 10.4^\circ, 12.7^\circ$ oraz 18.1° są charakterystyczne dla ZIF-8 [214]. Cechują się one mniejszą liczbą refleksów, jednak o znacznej intensywności. Są one typowe dla struktur o geometrii dwunastościennej [214]. Wśród MOFów opartych na miedziowych centrach metalicznych syntezowany i scharakteryzowany został HKUST-1. Jego dyfraktogram również przedstawia bardzo dużą liczbę refleksów o wysokiej intensywności. Podkreśla to krystaliczność struktury oraz świadczy o typowej strukturze, związanej z obecnością miedzi i kwasu trimesowego. Wśród wielu widocznych refleksów, te przy kątach 2θ równych $6.9^\circ, 9.8^\circ, 11.9^\circ, 13.6^\circ, 19.3^\circ, 26.2^\circ, 29.7^\circ, 39.5^\circ$ oraz 47.6° możemy uznać za charakterystyczne dla omawianej sieci MOF [53].



Rysunek 12. Dyfraktogramy struktur (A) Fe-MOF; (B) Zn-MOF; (C) Cu-MOF

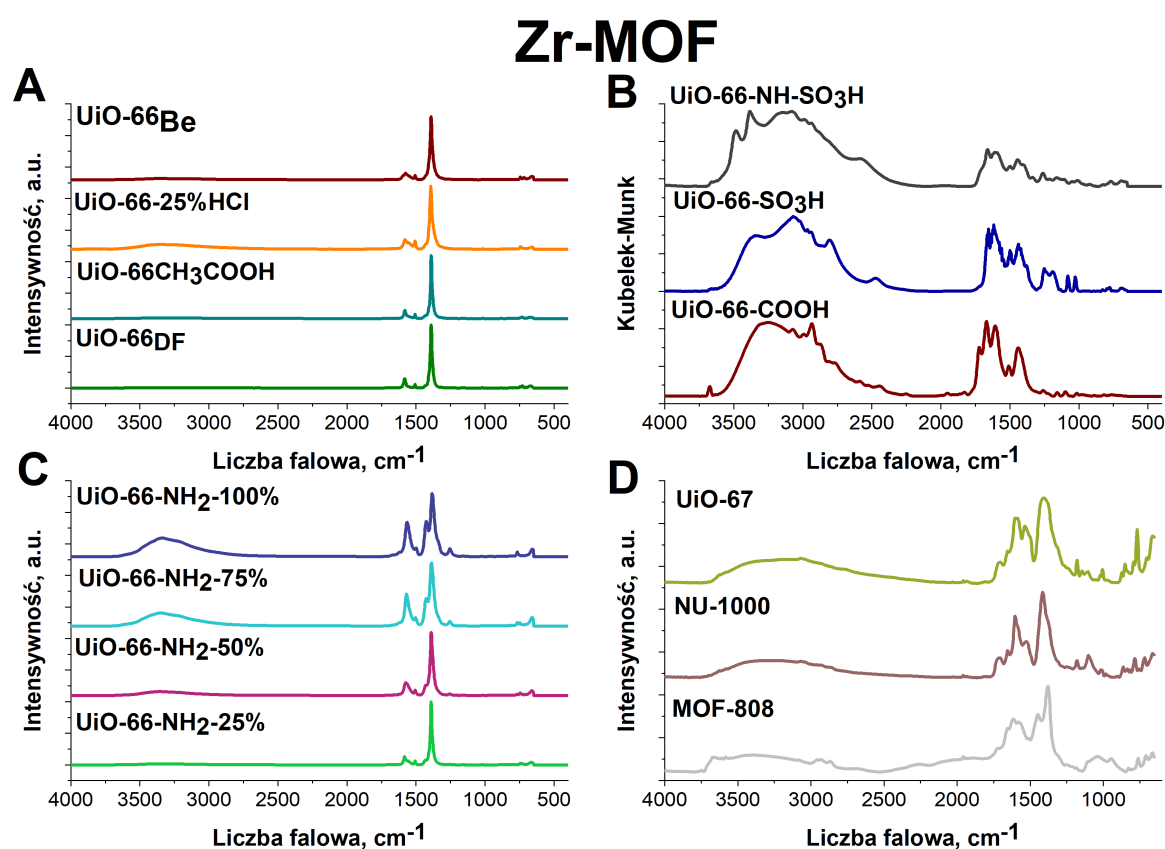
10.2. Spektroskopia w podczerwieniu z transformacją Fouriera (*Fourier Transform Infrared Spectroscopy, FTIR*)

W swoich badaniach posłużyłam się trzema typami badania FTIR. Jedno z nich zostało przeprowadzone z nakładką ATR, kolejne wykonane na pastylce z materiału z dodatkiem

KBr w transmisji, ostatnie natomiast w trybie DRIFT. Badanie transmisyjne czy spektroskopia DRIFT wiążą się z odpowiednimi warunkami prowadzenia analizy oraz aktywacją materiału, co zostało szczegółowo opisane w rozdziale 8.2. Poniżej omówiono widma FTIR dla czystych sieci metaloorganicznych.

W przypadku struktur UiO-66 wprowadzenie defektów strukturalnych spowodowanych zastosowaniem modulatorów takich jak kwas octowy, kwas solny czy kwas benzoowy, nie wpływa na wygląd widma. Związane jest to z oddziaływaniem modulatorów na strukturę w sposób „niszczący”, nie zaś z wbudowywaniem się w nią. Widma UiO-66_{DF}, UiO-66_{CH₃COOH}, UiO-66-25%HCl czy UiO-66_{Be} przedstawione zostały na Rysunku 13A. Na widmach wyróżnić możemy kilka charakterystycznych pasm, typowy dla omawianych struktur. Pasma przy 1582 cm⁻¹ i 1385 cm⁻¹ związane są z drganiami rozciągającymi grup karboksylowych w fazie i poza fazą [276]. Drganie rozciągające pierścienia fenyłowego widoczne jest w postaci pasma przy 1501 cm⁻¹ [277]. Natomiast pasma przy 722 cm⁻¹ i 670 cm⁻¹ pochodzą od Zr-O [276]. Wprowadzenie grup funkcyjnych na powierzchnię materiałów powoduje pojawienie się nowych pasm na widmie. Celem dokładniejszej analizy dla materiałów UiO-66 ze sfunkcjonalizowaną powierzchnią posłużono się techniką DRIFT (Rysunek 13B). Dla UiO-66-COOH pasma widoczne przy 3678 cm⁻¹, 3086 cm⁻¹ oraz 2934 cm⁻¹ pochodzą od drgań OH zaadsorbowanej przez cząsteczkę wody [276]. Obecność pasma przy 1726 cm⁻¹ potwierdza występowanie wolnych grup karboksylowych [278]. Pasma przy 1436 cm⁻¹ związane jest natomiast z symetrycznym drganiami rozciągającymi OCO [72]. Na widmie UiO-66-SO₃H pasma przy liczbie falowej wynoszącej 1239 cm⁻¹ oraz 1190 cm⁻¹ pochodzą od symetrycznych i asymetrycznych drgań wiązania O=S=O [88]. Pasma przy 1077 cm⁻¹ jest bardzo istotne, gdyż pochodzi od drgań n-płaszczyznowych pierścienia benzoowego podstawionego grupą sulfonową [88]. Z kolei liczba falowa 1030 cm⁻¹ odpowiada drganiu S=O [88]. Na widmie UiO-66-NH-SO₃H widoczne jest dodatkowe pasmo przy liczbie falowej wynoszącej 1273 cm⁻¹, odpowiadające drganiom wiązania C-N [258]. Dwa dodatkowe pasma przy 3491 cm⁻¹ oraz 3376 cm⁻¹ związane są z asymetrycznymi i symetrycznymi drganiami rozciągającymi -NH₂ [254], [258]. Rysunek 13C przedstawia widma UiO-66-NH₂ o różnej zawartości grupy aminowej. Widma te są bardzo podobne do widm defektowanych struktur UiO-66, wykonane również zostały tą samą techniką (ATR). Pojawia się jednak dodatkowe pasmo przy liczbie falowej również 1257 cm⁻¹, co związane jest z drganiami rozciągającymi C-N.

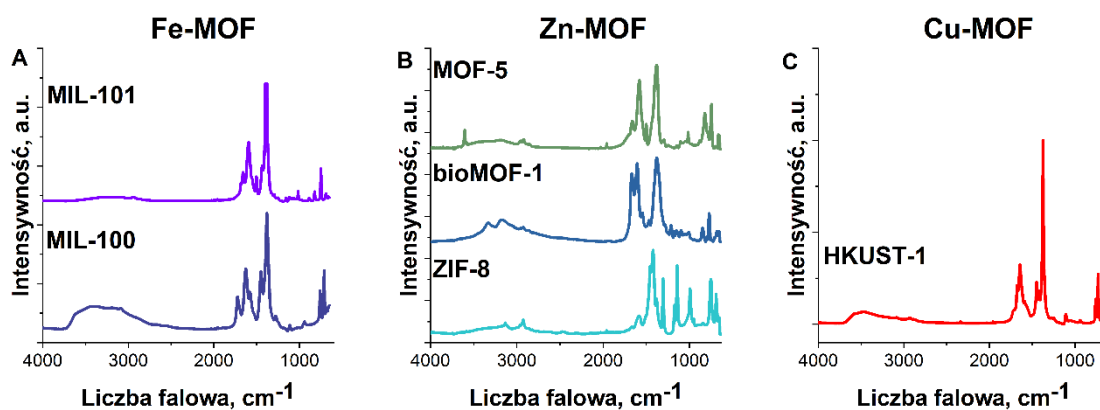
Pasmo przy 3312 cm^{-1} związane jest z obecnością grupy -NH_2 w cząsteczce. Dla pozostałych sieci metaloorganicznych o cyrkonowych centrach metalicznych obserwujemy obecność pasm przy podobnych liczbach falowych (Rysunek 13D). Dokładniej, w przypadku MOF-808 widoczne są dodatkowe pasma przy 1601 cm^{-1} oraz 1381 cm^{-1} , odpowiadające kolejno za drgania asymetryczne oraz symetryczne grupy -COO [279]. Widmo NU-1000 posiada dodatkowe pasmo przy 1414 cm^{-1} związane z rozciągającym drganiem poza fazę grupy karboksylowej organicznego linkera [280]. Dla UiO-67 obserwujemy dodatkowe pasma: przy 767 cm^{-1} związane z Zr-O , 1590 cm^{-1} odpowiadające drganiom rozciągającym O-C=O oraz pasmo przy 1403 cm^{-1} pochodzące od grupy Zr-OH [281].



Rysunek 13. Widma FTIR dla Zr-MOF (**A**) UiO-66 defektowane (ATR); (**B**) UiO-66 sfunkcjonalizowane (DRIFT); (**C**) UiO-66-NH₂-X% (ATR); (**D**) pozostałe Zr-MOF (transmisyjna FTIR).

Widma pozostałych sieci metaloorganicznych, to jest opartych na żelazie, cynku i miedzi zostały wykonane metodą transmisyjną i przedstawione na Rysunku 14. W przypadku MIL-100 na widmie widoczne są głównie pasma pochodzące od linkera – kwasu trimesowego. Pasma przy liczbie falowej 757 cm^{-1} pochodzi od drgań C-H pierścienia

fenylowego [282]. Dodatkowo pasmo przy 931 cm^{-1} również związane jest z drganiami pierścienia benzeno [282]. Z asymetrycznym drganiem grupy karboksylowej związane jest pasmo przy 1387 cm^{-1} [282]. Pasma występujące przy liczbie falowej wynoszącej 1639 cm^{-1} oraz 1734 cm^{-1} pochodzą od kolejno drgania C-O oraz C=O [282]. Dla MIL-101 zaobserwowano pojawienie się dodatkowego pasma przy 1671 cm^{-1} , odpowiadającego za drgania symetryczne i asymetryczne O-C=O pochodzące od organicznego liganda [283]. Na widmie ZIF-8, reprezentującego Zn-MOF zauważyć można kilka charakterystycznych pasm. Pasma przy liczbach falowych 750 cm^{-1} oraz 984 cm^{-1} pochodzą kolejno od drgania zginającego C-H i C-N [283]. Natomiast pasmo przy 1150 cm^{-1} odpowiada drganiom rozciągającym C-N, będącego częścią układu aromatycznego [283]. Pasma pojawiające się w zakresie $1300 - 1460\text{ cm}^{-1}$ utożsamiane są z drganiami rozciągającymi pierścienia [283]. Dodatkowo dwa pasma przy liczbie falowej 2916 cm^{-1} oraz 3133 cm^{-1} pochodzą kolejno od alifatycznych i aromatycznych asymetrycznych drgań rozciągających C-H [283]. Na widmie bioMOF-1 widoczne pasma przy liczbie falowej wynoszącej: 1384 cm^{-1} [284], 3186 cm^{-1} [285] oraz 3333 cm^{-1} [285], związane są kolejno z drganiami rozciągającymi O-C-O, pochodzącymi od karboksylanów [284] oraz drganiami rozciągającymi N-H, pochodzącymi do wolnych amin w strukturze MOFa [285]. W przypadku MOF-5 na widmie obserwowalne są dwa charakterystyczne pasma, jedno przy liczbie falowej równej 1584 cm^{-1} , a drugie przy 1683 cm^{-1} , związane są one z drganiami symetrycznymi wiązania C-O kwasu tereftalowego, występującego jako organiczne część MOFa [286]. Pasma przy 3330 cm^{-1} pochodzą od rozciągającego drgania O-H [286]. Natomiast zakres $1300-400\text{ cm}^{-1}$ odpowiada drganiom struktury MOFa [286]. Symetryczne i asymetryczne drgania wiązania C-C identyfikowane są z pasmem występującym przy 1400 cm^{-1} [287]. Pasma przy 750 cm^{-1} związane jest z drganiami metal-tlen, a więc dokładniej Zn-O [287]. Na widmie HKUST-1 możemy zaobserwować kilka intensywnych pasm. Pasma przy liczbie falowej wynoszącej 1366 cm^{-1} związane jest z drganiem rozciągającym wiązania O-C-O pochodzącym od linkera sieci metaloorganicznej [53]. Natomiast pasmo przy 1616 cm^{-1} pochodzi od wiązania C=O [53].



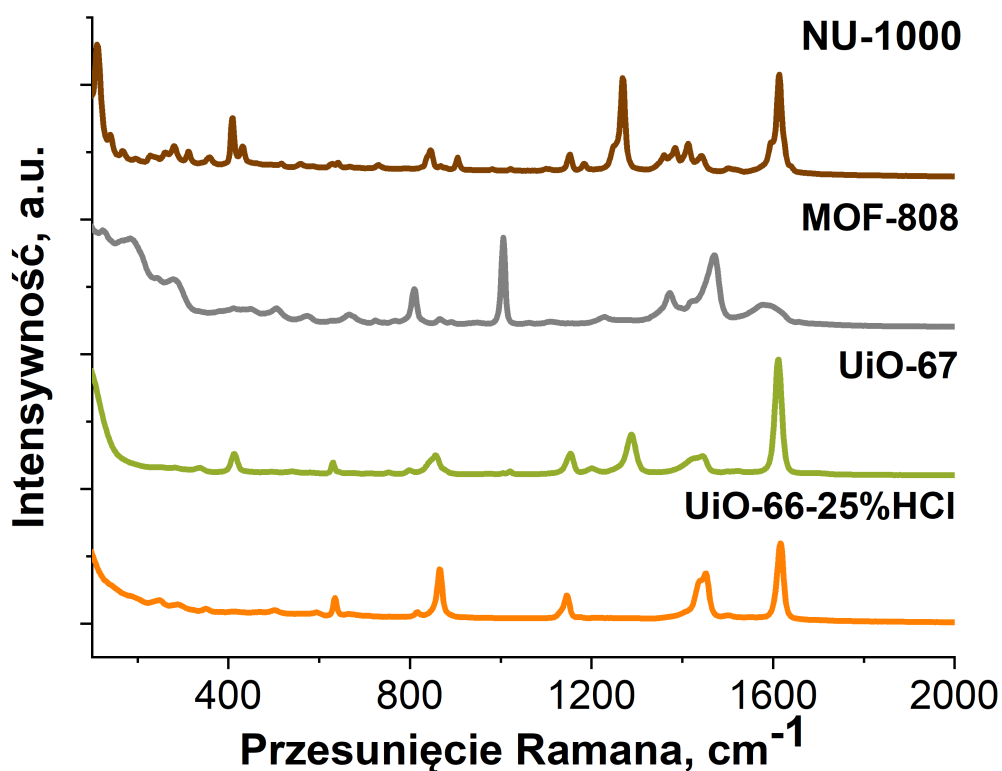
Rysunek 14. Widma FTIR wykonane w transmisji (A) Fe-MOF; (B) Zn-MOF; (C) Cu-MOF.

10.3. Spektroskopia Ramana

Dopełnieniem analizy spektroskopowej FTIR była spektroskopia Ramana. Badaniu poddano wyłącznie cztery typy struktur MOF oparte o cyrkonowe centra metaliczne, dokładniej UiO-66-25%HCl, UiO-67, MOF-808 oraz NU-1000. Drgania wiodczne na widmach Ramana są bardzo często niewidoczne na widmach FTIR, co czyni obie techniki komplementarnymi. Częstotliwość może być analizowana za pomocą wspomnianej techniki spektroskopowej, jeśli dochodzi do zmiany jej polarności. Ponadto, cząsteczka nie musi wykazywać stałego momentu dipolowego, jak ma to miejsce w przypadku analizy w podczerwieni [288]. Widma μ Ramana dla wybranych struktur metaloorganicznych zostały przedstawione poniżej na Rysunku 15.

Na widmie UiO-66-25%HCl widocznych jest kilka wyraźnych pików [289]. Pierwszy z nich przy 500 cm^{-1} związany jest z drganiami rozciągającymi Zr-O [290]. Obserwujemy dwa kolejne pasma przy 637 cm^{-1} oraz 865 cm^{-1} odpowiadające kolejno za drgania zginające O-C-O w linkerze oraz drgania zginające wiązania C-H [290]. Na widmie wiodczne są również pasma identyfikowane z drganiami pierścienia tereftalanu czy z drganiami rozciągającymi C-C w linkerze. Znajdują się one kolejno przy 1145 cm^{-1} oraz 1451 cm^{-1} [290]. Pasma μ Ramana przy 1618 cm^{-1} również pochodzi od drgania linkera, dokładniej wiązania O-C-O [290]. Inny kształt widma, a dokładniej obecność innych pików na widmie UiO-67, związana jest bezpośrednio z organiczną częścią struktury MOF. Materiał ten zbudowany jest bowiem z kwasu 1,1'-bifenylo-4,4'-dikarboksylowego, który stanowi bardziej rozbudowany związek organiczny. Na widmie μ Ramana materiału UiO-67 możemy zaobserwować pojawienie

się pasm przy 855 cm^{-1} , 1155 cm^{-1} , 1289 cm^{-1} , 1432 cm^{-1} oraz 1615 cm^{-1} [291]. Pierwsze z nich związane jest symetrycznymi drganiami rozciągającymi wiązania C-C, drugie natomiast z ruchami oddychającymi pierścienia aromatycznego [291]. Pozostałe identyfikowane są kolejno jako drgania rozciągające pierścienia aromatycznego, drgania symetryczne, w fazie, wiązania O-C-O w grupie karboksylowej oraz drganie rozciągające C=C w pierścieniu [291]. W przypadku MOF-808 na widmie możemy zaobserwować wiele pasm, z czego dwa z nich są charakterystyczne dla tej sieci metaloorganicznej. Za pierwsze z nich przy 570 cm^{-1} odpowiadają drgania zginające C-C-C w fazie [185]. Drugie natomiast występują przy 807 cm^{-1} i związane jest z drganiami grupy -OH [185]. W przypadku NU-1000 większość widocznych na widmie pasm pochodzi od aromatycznego i rozbudowanego organicznego linkera, opartego o strukturę pirenu [185]. Wyróżniamy trzy typowe pasma dla wspomnianego materiału, występujące kolejno przy 907 cm^{-1} , 1150 cm^{-1} oraz 1181 cm^{-1} [185].



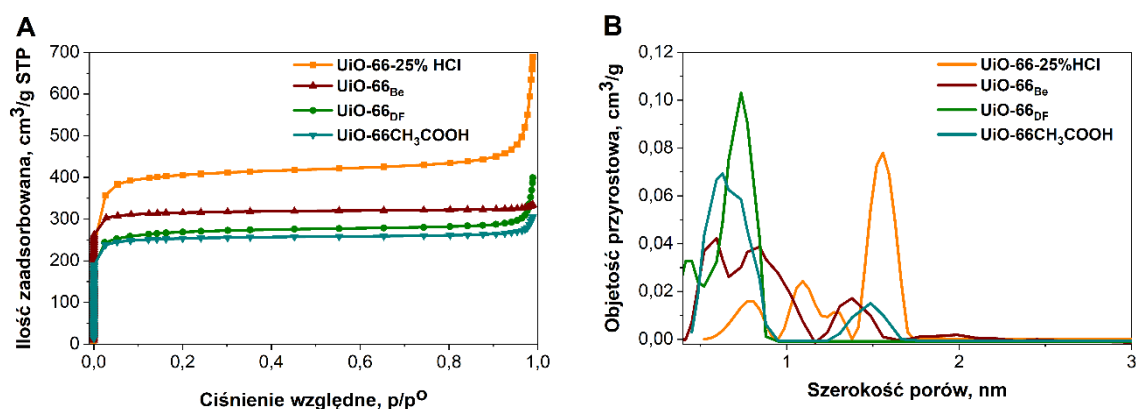
Rysunek 15. Widma μ Ramana dla Zr-MOF.

10.4. Niskotemperaturowa adsorpcja i desorpcja N₂

Badanie niskotemperaturowej sorpcji i desorpcji azotu miało na celu wyznaczenie powierzchni właściwej BET materiałów. Parametr ten jest bardzo istotny zarówno w przypadku zastosowania sieci metaloorganicznych w procesach adsorpcji toksyn, jak i uwalniania substancji aktywnych. W pierwszym zastosowaniu determinuje on maksymalną pojemność sorpcyjną, a tym samym efektywność procesu usuwania substancji. W drugim zastosowaniu, znajomość powierzchni właściwej materiału daje nam informację o możliwości załadowania leku do struktury MOF pod względem ilościowym. Dodatkowym badaniem było wyznaczenie rozkładu rozmiarów porów w sieciach metaloorganicznych. Dystrybucja porów o określonych rozmiarach w materiale również pośrednio świadczy o możliwościach użytkowych materiału. Dopasowując materiał typu MOF pod względem wielkości jego porów, do adsorbowanej/załadowywanej substancji, jesteśmy w stanie wpłynąć na wydajność procesu, tym samym tworząc „dedykowane materiały”. Badanie niskotemperaturowej sorpcji i desorpcji N₂ zostało przeprowadzone dla Zr-MOF. Zostały one wybrane jako grupa najbardziej obiecujących materiałów w zastosowaniach biomedycznych. Większość badań prezentowanych w niniejszej rozprawie doktorskiej opiera się na charakterystyce i zastosowaniu MOFów opartych o cyrkonowe centra metaliczne. Pozostałe sieci metaloorganicznych jak: Fe-MOF, Zn-MOF czy Cu-MOF, zostały przebadane pod kątem ich zastosowania jako potencjalnych nośników leków. W przypadku charakterystyki wymienionych materiałów, zastosowano jedynie technikę PXRD oraz FTIR. Grupa Zr-MOF wykazywała najbardziej obiecujące właściwości aplikacyjne oraz najbardziej korzystne cechy fizykochemiczne. Poniżej przedstawiono oraz omówiono charakterystykę izoterm adsorpcji N₂, powierzchnię właściwą oraz rozkład porów dla Zr-MOF.

Rysunek 16 przedstawia analizę sorpcji i desorpcji azotu dla UiO-66, których powierzchnia została zdefektowana za pomocą różnego typu modulatorów. Zastosowane modulatory miały charakter organiczny (kwas benzoowy, kwas octowy) oraz nieorganicznych (kwas solny). Kwasy te powinny wywoływać defekty strukturalne, a tym samym wpływać zarówno na wielkość powierzchni właściwej, jak i rozmiar porów w MOFie. Izoterm dla struktur defektowanych zostały zestawione z materiałem teoretycznie niezawierającym defektów strukturalnych (UiO-66_{DF}). Możemy zaobserwować bardzo duży wpływ kwasu solnego na wielkość powierzchni właściwej,

co widoczne jest dla izotermy UiO-66-25%HCl. Izoterma adsorpcji N₂ dla defektowanego MOF jest ponad dwukrotnie większa. W tym przypadku wartość powierzchni BET dla UiO-66-25%HCl wynosi 1321 m²/g, natomiast dla UiO-66_{DF} jest równa 1232 m²/g. Może mieć to związek z wysoką mocą kwasu solnego, a co za tym idzie niską wartością logarytmu z stałej dysocjacji kwasu pK_a. Wartość pK_a dla kwasu solnego jest wyższa niż dla kwasu tereftalowego, budującego strukturę MOF, co powodując wypieranie cząsteczki ligandu, a tym samym defekt strukturalny. Powstające puste przestrzenie zwiększą powierzchnię aktywną materiału [292]. Wzrost ilości zaadsorbowanego azotu obserwowalny jest również dla UiO-66_{Be}. Jest on jednak niewielki, w porównaniu do opisanego wcześniej UiO-66-25%HCl. Powierzchnia BET dla UiO-66_{Be} jest równa 997 m²/g, co również świadczy o wpływie kwasu benzoowego na strukturę materiału. Ze względu na większą wartość pK_a, a tym samym słabszą moc kwasu, jest wstanie mniej efektywnie defektować strukturę UiO-66. Zjawisko to również związane jest z rywalizacją modulator – ligand [78]. W tym przypadku różnica mocy nie jest jednak tak przeważająca jak dla kwasu solnego. Podobna zależność widoczna jest dla UiO-66CH₃COOH, gdzie nie obserwujemy zwiększenia powierzchni właściwej. Wartość BET jest niższa niż dla materiału UiO-66_{DF}. Najprawdopodobniej związane jest to z zbyt małą ilością dodanego modulatora oraz jego wysoką wartością pK_a. Również w przypadku objętości porów, widoczny jest jej wzrost tylko pod wpływem dodatku HCl. Zestawienie wartości powierzchni BET oraz wielkości porów przedstawiono w Tabeli 2.

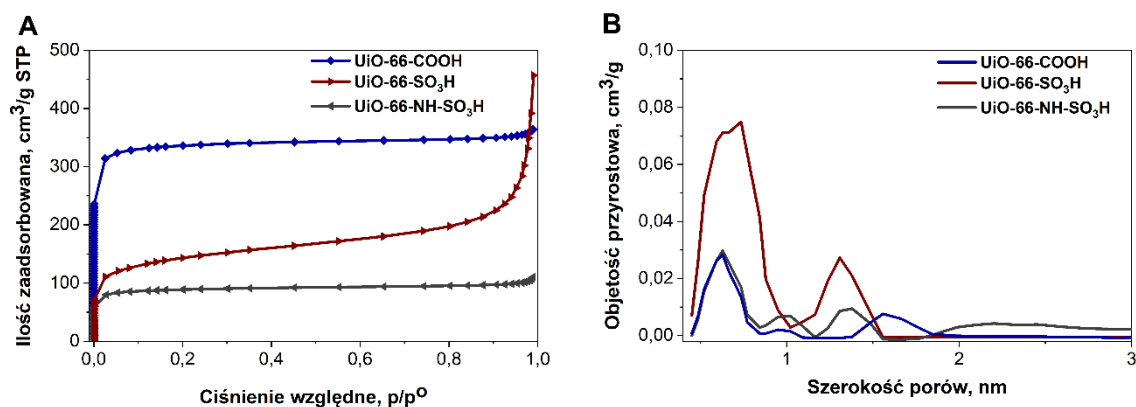


Rysunek 16. (A) Izoterma adsorpcji N₂; (B) rozkład rozmiaru porów dla rodziny UiO-66 z defektami strukturalnymi.

Tabela 2. Wpływ dodatku modulatorów na wielkości powierzchni właściwej i objętości porów.

	S_{BET} , m^2/g	S_{L} , m^2/g	V_{DFT} , cm^3/g
UiO-66_{DF}	1 231.5	1 365.4	0.45
UiO-66CH₃COOH	736.9	1 090.7	0.36
UiO-66_{Be}	997.4	1 142.4	0.39
UiO-66-25%HCl	1 321.4	1 863.7	0.63

Dodatek grup funkcyjnych, występujących na powierzchni MOFów również ma wpływ na powierzchnię właściwą materiału. W tym przypadku dochodzi jednak do jej zmniejszenia, co związane jest z sorpcją N₂. Wpływ grup funkcyjnych na izotermy sorpcji N₂ oraz rozmiar porów został przedstawiony na Rysunku 17 oraz podsumowany w Tabeli 3. Dla UiO-66-SO₃H oraz UiO-66-COOH izoterma N₂ jest stosunkowo podobna do izotermy UiO-66_{DF}, jednakże wartość powierzchni BET w obydwu przypadkach ulega zmniejszeniu [88], [91]. Dla UiO-66-COOH oraz UiO-66-SO₃H wynosi ona kolejno 1017 m²/g oraz 472 m²/g. Wyraźny spadek powierzchni jest zauważalny dla UiO-66-NH-SO₃H, a jej wartości wynosi 274 m²/g. Może być to związane wprowadzeniem dwóch rodzajów grup funkcyjnych -NH₂ oraz -SO₃H. Jednakże, w każdym z omawianych przypadków wartość powierzchni BET nie jest wysoka, a wprowadzenie grup funkcyjnych wywołuje odwrotny efekt niż w przypadku dodatku modulatorów. Dodatkowo dochodzi do znacznego spadku objętości porów sieci metaloorganicznej.



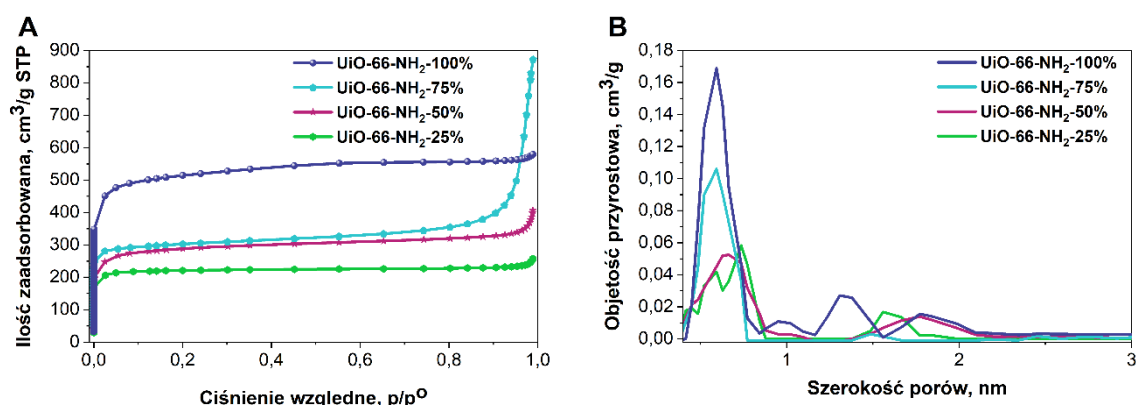
Rysunek 17. (A) Izoterma adsorpcji N₂; (B) rozkład rozmiaru porów dla rodziny UiO-66 z sfunkcjonalizowaną powierzchnią.

Tabela 3. Wpływ funkcjonalizacji powierzchni na wielkości powierzchni właściwej i objętości porów.

	S_{BET} , m ² /g	S_{L} , m ² /g	V_{DFT} , cm ³ /g
UiO-66-COOH	1 016.9	1 513.4	0.50
UiO-66-SO₃H	472.5	825.8	0.20
UiO-66-NH-SO₃H	274.1	416.3	0.14

Ciekawa zależność jest obserwowana dla UiO-66-NH₂. Tutaj wartość powierzchni silnie zależy od ilości grup funkcyjnych występujących w MOFie. Jeżeli do sieci wprowadzone zostaje kolejno 25% oraz 50% grup aminowych, wartość izotermy adsorpcji jest niska. Ponad to następuje obniżenie powierzchni właściwej w porównywaniu do UiO-66_{DF}. Jednakże w przypadku zwiększenia ilości grup -NH₂ na powierzchni MOF do 75% oraz 100% zauważyć możemy wzrost wartości adsorpcji azotu, a tym samym wzrost powierzchni właściwej. Zależność ta może być spowodowana dodatkiem kwasu octowego podczas syntezy materiału, co zostało opisane w procedurze syntezy w rozdziale 8.1 Kwas octowy podczas konkurencji z kwasem 2-aminotereftalowym wykazuje niższą wartość pK_a, a tym samym wyższą moc. Powoduje to wywołanie dodatkowych defektów strukturalnych oraz funkcjonalizację powierzchni grupą aminową. Zależność ta jest obserwowalna wraz z wzrostem zawartości grup aminowych, a więc w praktyce z wzrostem ilości kwasu 2-aminotereftalowego oraz spadkiem ilości użytego kwasu tereftalowego. Kwas tereftalowy ma większą moc niż kwas

2-aminotereftalowy, a więc jego struktura nie jest tak podatna na defektowanie pod wpływem stosunkowego słabego kwasu octowego. Sytuacja ta zmienia się, gdy kwas tereftalowy zostaje zastąpiony kwasem 2-aminotereftalowym o mniejszej mocy. Wówczas kwas octowy jest w stanie wywołać dodatkowe defekty strukturalne, ze względu na większą moc w stosunku do zastosowanego ligandu [77], [269]. Możliwe jest więc zwiększenie powierzchni właściwej MOFa z sfunkcjonalizowaną powierzchnią, jednakże konieczny jest również dodatek kwasowego modulatora. Zależność wpływu grup aminowych na izotermy adsorpcji N₂ została przedstawiona na Rysunku 18A. W Tabeli 4 przedstawiono wartość powierzchni BET oraz objętość porów. Wraz z wzrostem ilości grup aminowych na powierzchni odnotowywany jest wzrost wartości powierzchni BET wynoszący: 795 m²/g, 974 m²/g, 1023 m²/g oraz 1867 m²/g kolejno dla UiO-66-NH₂-25%/50%/75%/100%. Ponadto, wzrasta również objętość porów materiałów.

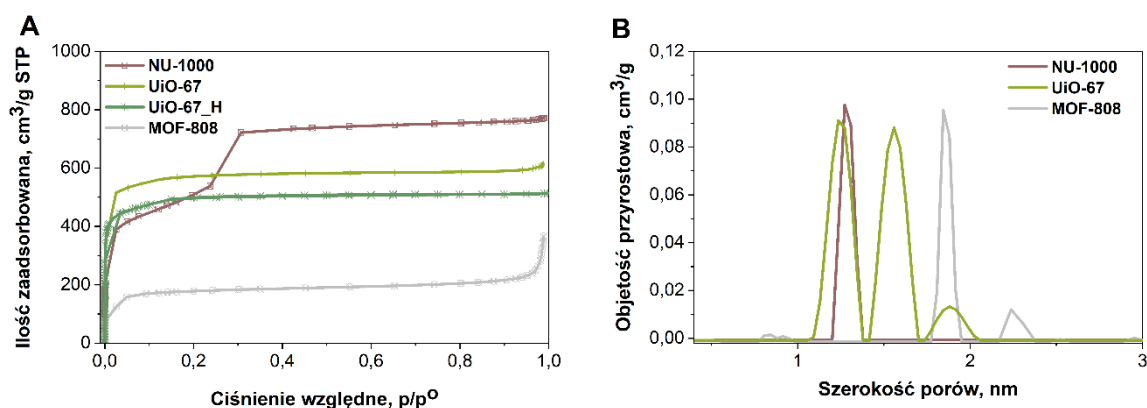


Rysunek 18. (A) Izoterma adsorpcji N₂; (B) rozkład rozmiaru porów dla rodziny UiO-66-NH₂-X%.

Tabela 4. Wpływ zawartości grupy aminowej na wielkości powierzchni właściwej i objętości porów.

	S_{BET} , m ² /g	S_{L} , m ² /g	V_{DFT} , cm ³ /g
UiO-66-25%NH ₂	794.9	869.9	0.29
UiO-66-50%NH ₂	974.2	1 192.3	0.42
UiO-66-75%NH ₂	1 023.3	1 235.0	0.49
UiO-66-100%NH ₂	1 867.3	2 244.0	0.94

Siecią metaloorganiczną o największej powierzchni właściwej jest NU-1000. Wartości BET sięgają około 2000 m²/g, natomiast objętość jej porów wynosi około 1.3 cm³/g. Z tego względu NU-1000 wydaje się być najbardziej efektywną siecią w przypadku adsorpcji substancji aktywnych. Podkreślają to również wysokie wartości zaadsorbowanego azotu, widoczne na izotermie (Rysunek 19A). Inną cyrkową siecią metaloorganiczną jest struktura UiO-67. Ona również cechuje się wysokimi wartościami powierzchni właściwej. Na wykresie poniżej zestawiono izotermę dwóch sieci UiO-67. Jedną z nich (UiO-67_H) syntezowaną była z dodatkiem modulatora w postaci kwasu trifluorooctowego. Wartość powierzchni BET dla tego MOFa wynosi około 1960 m²/g. Kolejną strukturą metaloorganiczną charakteryzującą się rozbudowaną powierzchnią właściwą jest MOF-808. W tym przypadku duże wartości BET uzyskane są dzięki zastosowaniu kwasu mrówkowego jako modulatora powierzchni. Izotermę adsorpcji azotu wszystkich omawianych struktur przedstawiono na Rysunku 19. W porównaniu do rodziny UiO-66 cechują się one znacznie większymi powierzchniami aktywnymi, jednak nie są one tak odporne termicznie i chemicznie.



Rysunek 19. (A) Izoterma adsorpcji N₂; (B) rozkład rozmiaru porów dla pozostałych Zr-MOF.

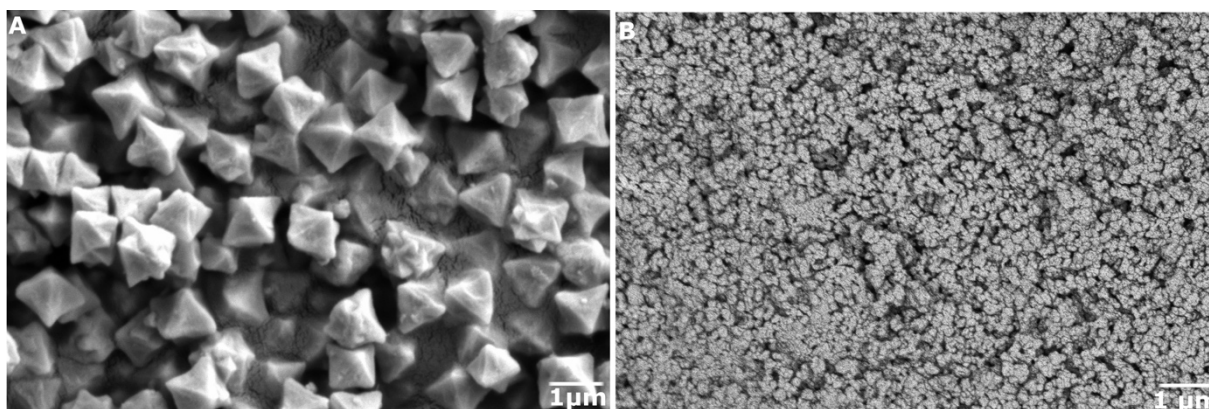
Tabela 5. Wielkości powierzchni właściwej oraz objętości porów dla pozostałych Zr-MOF.

	S_{BET} , m ² /g	S_{L} , m ² /g	V_{DFT} , cm ³ /g
NU-1000	2 005.3	4 269.1	1.29
UiO-67	1 962.8	2 586.2	0.89
MOF-808	1 197.7	1 696.0	0.61

10.5. Skaningowa mikroskopia elektronowa (*Scanning Electron Microscopy, SEM*)

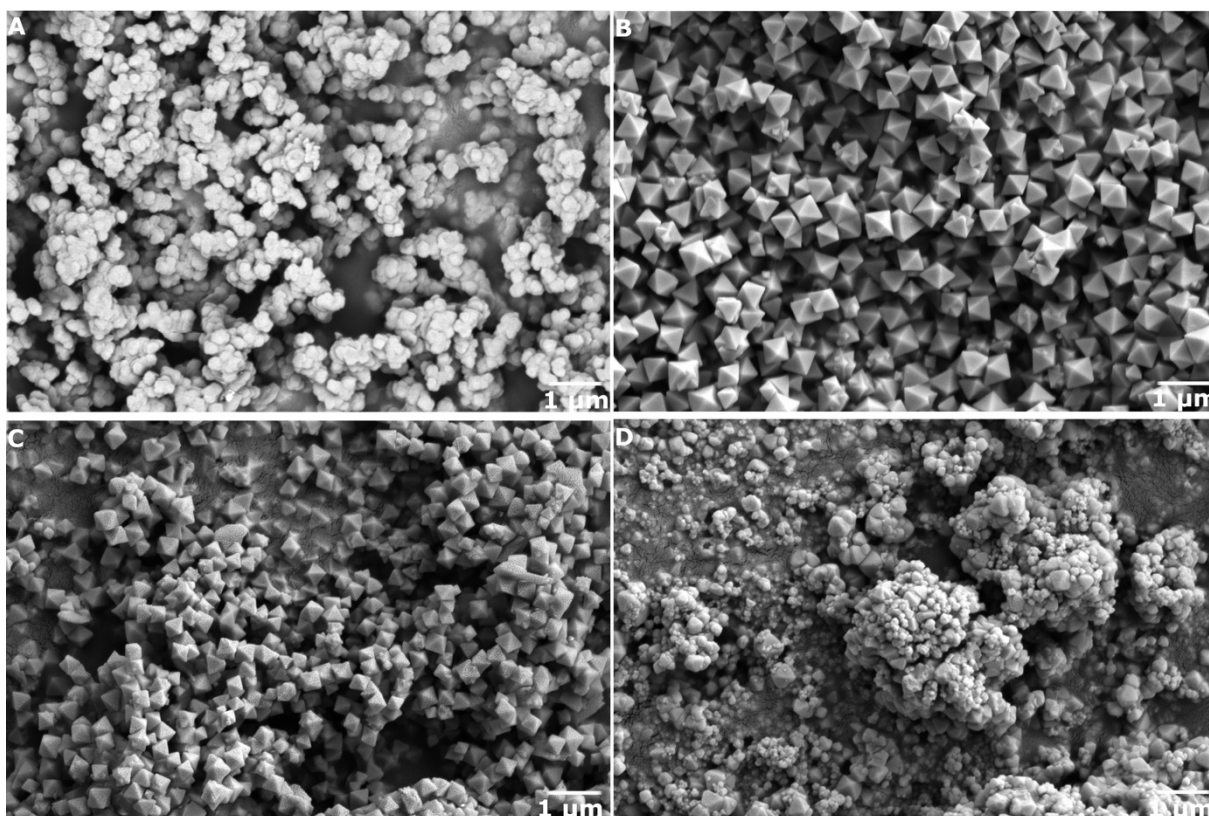
Kolejnym badaniem fizykochemicznym, którym poddano wspomniane struktury MOF była skaningowa mikroskopia elektronowa (SEM). W tym przypadku, podobnie jak dla badania spektroskopii Ramana czy niskotemperaturowej sorpcji i desorpcji N_2 , wytypowano określone struktury, które poddano analizie. Były to materiały z rodziny UiO-66 defektowane za pomocą kwasu octowego oraz kwasu solnego, a także materiały z tej samej rodziny, ale posiadające sfunkcjonalizowaną powierzchnię. Ponad to wykonano mikrofotografie pozostałych MOFów o cyrkonowych centrach metalicznych tj. UiO-67, MOF-808 oraz NU-1000. Wymienione sieci metaloorganiczne zostały wybrane jako najbardziej efektywne zarówno pod względem dostarczania substancji aktywnych, jak i usuwania substancji psychoaktywnych. W związku z tym, były one stosowane w większości badań aplikacyjnych przeprowadzonych w ramach pracy doktorskiej. Mikrofotografie SEM dostarczyły informacji na temat morfologii oraz topologii powierzchni.

Rysunek 20 zawiera mikrofotografię dwóch MOFów, których struktura została zdefektowana za pomocą kolejno kwasu octowego (Rysunek 20A) oraz kwasu solnego (Rysunek 20B). Umożliwiło to dodatkowe obserwacje wpływu kwasowego modulatora na kształt i rozmiar cząstek sieci metaloorganicznej. Rozmiar cząstek UiO-66CH₃COOH jest znacznie większy niż UiO-66-25%HCl. Dodatkowo pierwsza z wymienionych struktur cechuje się ośmiościennym, piramidalnym kształtem oraz mikrometrycznym rozmiarem. Możemy wywnioskować, że wraz z dodatkiem kwasu solnego następuje zmniejszenie cząstek MOFa, a także delikatna zmiana ich kształtu. Materiał ma nanometryczny rozmiar, a jego kryształy są bardziej owalne oraz tworzą jednorodną strukturę w formie nasypu.



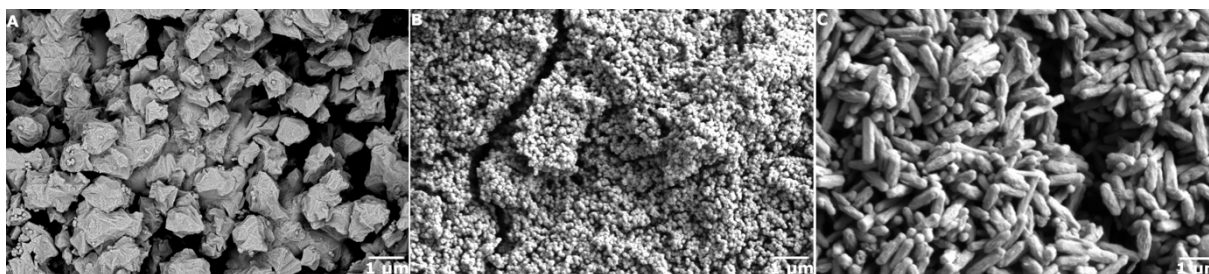
Rysunek 20. Mikrofotografie SEM wykonane dla (A) UiO-66CH₃COOH;
(B) UiO-66-25%HCl.

Kolejne mikrofotografie, przedstawione na rysunku poniżej (Rysunek 21), prezentują wpływ grup funkcyjnych na topologię i morfologię powierzchni sieci metaloorganicznych. Materiał UiO-66-NH₂-100% oraz UiO-66-NH-SO₃H są do siebie bardzo podobne zarówno kształtem, jak i rozmiarem. Cząstki mają kształt ośmiościanu, tworzącego zagęszczony nasyp. Zgodnie z przepisem opisanym w rozdziale 8.1, podczas syntezy obu materiałów zastosowano kwas octowy, co wyjaśnia podobieństwo kształtu i rozmiary struktur do materiału UiO-66CH₃COOH. Jednakże cechą odróżniającą struktury sfunkcjonalizowane jest obecność dodatkowych geometrycznych elementów obecnych na ośmiościanach. UiO-66-NH-SO₃H posiada mniejszy rozmiar, co może być spowodowane dodatkiem kwasu chlorosulfonowego podczas syntezy materiału. Dodatkowo na geometrycznych strukturach widoczny jest delikatny biały nalot. W przypadku UiO-66-COOH cząsteczki mają nanometryczny rozmiar, a ich kształt możemy określić jako bardziej owalny. Natomiast najmniejszym rozmiarem wyróżnia się materiał UiO-66-SO₃H. Tworzy on jednak niejednorodną strukturę, zawierającą cząsteczki o kształcie kulistym, jak i ośmiościennym różnej wielkości.



Rysunek 21. Mikrofotografie SEM wykonane dla (A) UiO-66-COOH;
(B) UiO-66-NH₂-100%; (C) UiO-66-NH-SO₃H; (D) UiO-66-SO₃H

W przypadku pozostałych Zr-MOF możemy zaobserwować całkowicie odmienne kształty oraz rozmiary cząstek. Struktura UiO-67 cechuje się nieregularnym kształtem cząstek o rozmiarach zbliżonych do 1 μm. Na mikrofotografii MOF-808 widoczny jest jednorodny, kulisty nasyp o znacznie mniejszych rozmiarach niż UiO-67. Z kolei cząsteczki NU-1000 mają charakter podłużnych, mikrometrycznych prętów. Omawiane struktury cyrkonowych MOFów przedstawiono na Rysunku 22.



Rysunek 22. Mikrofotografie SEM wykonane dla (A) UiO-67; (B) MOF-808
(C) NU-1000.

11. Wyniki – uwalnianie substancji aktywnych z kompozytów substancja aktywna@sieć metaloorganiczna

W niniejszym rozdziale zostanie omówione potencjalne zastosowanie sieci metaloorganicznych jako nośników leków. Rozdział został podzielony na podrozdziały, w których każdy skupia się na sposobie otrzymania materiału kompozytowego oraz jego charakterystyce metodami fizykochemicznymi. Przedstawione zostały również profile uwalniania substancji aktywnych z materiałów kompozytowych wraz z omówieniem występujących różnic. Każdy rozdział wzbogacony jest o wprowadzenie i uzasadnienie podjęcia badań w danej tematyce oraz odpowiednie wnioski wynikające z badania. Przebadano kinetykę uwalniania następujących związków: 5-fluorouracyl (5-FU) oraz kwas α -cyjano-4-hydroksycynamonowy (α -CHC) (leki przeciwnowotworowe), propranolol (PRO), nalokson (NAL) oraz flumazenil (FLU) (związki eliminujące skutki przedawkowania substancji psychoaktywnych), a także aripiprazol (ARI) oraz wortioksetyna (WO) (leki przeciwpsychotyczne).

11.1. Wziewna terapia antynowotworowa z zastosowaniem 5-FU oraz α -CHC oparta o sieci metaloorganiczne

Choroby nowotworowe stanowią jeden z największych problemów współczesnego świata medycyny. Zarówno prewencja, jak i walka z tego typu chorobami jest wyzwaniem dla lekarzy oraz naukowców z całego świata. Według Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization, WHO*) liczba ludzi chorych na choroby nowotworowe w 2020 roku wynosiła 19.3 miliona, z czego ponad połowa przypadków zakończyła się śmiercią pacjenta [293]. Dodatkowo z roku na rok wzrasta liczba ludzi chorych, a wiek zachorowania statystycznie zmniejsza się. Najczęściej występującym rodzajem choroby nowotworowej jest rak płuć, rak piersi oraz rak prostaty [294], [295]. Wzrost zanieczyszczenia środowiska toksycznymi substancjami, popularność wyrobów tytoniowych oraz obecność policyklicznych węglowodorów aromatycznych, stanowią główne czynniki zwiększające ryzyko zachorowania [296]. W tego typu chorobach szybka diagnostyka oraz odpowiednia leczenie zwiększają szanse przeżycia.

Chemioterapia stanowi podstawową formę walki z rakiem płuć. Wśród wielu dostępnych leków, dużą popularnością cieszy się 5-fluorouracyl (5-FU). Z chemicznego punktu widzenia jest to analog pirymidyny, zaliczany do tzw. antymetabolitów DNA i RNA. Jego

działanie polega na wbudowywaniu się w struktury DNA i RNA, podczas ich syntezy, co prowadzi do nieprawidłowości, a wskutek tego do śmierci komórek nowotworowych [297], [298]. Choć sam lek cechuje się wysoką skutecznością, krótki czas połowicznego rozpadu, słaba biodostępność oraz kardi toksyczność, obniżają jego wydajność i powodują szereg skutków ubocznych podczas jego stosowania [299], [300]. Jednym z sposobów zwiększenia efektywności leczenia z równoczesnym zminimalizowaniem skutków ubocznych chemioterapii, jest dodatek związków o charakterze przeciwnowotworowym i równocześnie nietoksycznym. Grupa kwasów hydroksycynamonowych, w tym kwas α -cyjano-4-hydroksycynamonowy (α -CHC), spełnia powyższe kryteria. α -CHC jest związkiem występującym w naturze, sklasyfikowanym jako antyoksydant [301], [302]. W literaturze znaleźć możemy potwierdzenie jego potencjału antynowotworowego [303].

Bazując na obecnej wiedzy oraz aktualnych badaniach, zaproponowano połączenie dwóch związków o potencjalne przeciw rakowi płuc – 5-FU oraz α -CHC. Pierwszy z nich, zaliczany jako silny chemioterapeutyk, zapewniający wysoką skuteczność leczenia oraz drugi naturalny antyoksydant, wzmacniający efekt terapeutyczny, bez podnoszenia toksyczności terapii. Takie podejście pozwoli na podniesienie efektów terapeutycznych, z równoczesnym zminimalizowaniem skutków ubocznych. Ponad to, możliwe jest zmniejszenie dawki 5-FU, w związku z obecnością drugiego związku terapeutycznego. Drugim, innowacyjnym czynnikiem terapii, jest zastosowanie sieci metaloorganicznych MOF jako nośników substancji aktywnych. Szkielet metaloorganiczny stanowi biobezpieczny nośnik, zwiększający biodostępność leków po doustnym podaniu z równoczesną, kontrolowaną i stopniową kinetyką uwalniania. Wpływa on również protekcyjnie na załadowaną cząsteczkę, co jest szczególnie ważne w silnie kwaśnym środowisku rakowym [5], [122], [131]. Ponad to, MOFy zmniejszą toksyczność leków, w tym chemioterapeutyków, szczególnie względem mięśnia sercowego, co w przypadku 5-FU jest szczególnie istotne [268], [304]. Trzecią i ostatnią innowacyjną cechą zaproponowanej terapii, jest zastosowanie inhalatorów. Takie podejście ma zagwarantować bezpośrednie dostarczenie substancji aktywnych do chorej tkanki, co dodatkowo wpływa na wzrost wydajności. Dodatkowo, eliminujemy zagrożenie przedwczesnego uwolnienia leku bądź jego przedwczesnej degradacji. Co ważniejsze ograniczony zostaje tzw. efekt przejścia leku, co wpływa na wzrost jakości

życia pacjenta [305]. Zastosowanie formy wziewnej umożliwia również samodzielną aplikację leku przez osobę chorą.

W przeprowadzonych przez mnie badaniach, wybrano sieci metaloorganiczne z rodziny UiO-66, dokładniej UiO-66_{DF}, UiO-66_{Be} oraz UiO-66-NH₂-25/50/75/100%. Eksperyment opierał się na syntezie sieci metaloorganicznych, ich charakterystyce, utworzeniu materiałów kompozytowych oraz ich charakterystyce, a także na ocenie profili uwalniania substancji aktywnych do różnorodnych środowisk: roztworu soli fizjologicznej (PBS o pH=5.5), roztworu symulującego płyny ustrojowe człowieka (*Simulated Body Fluid, SBF*) oraz roztworu symulującego płyn płucny (*Simulated Lung Fluid, SLF*). Wszystkie wyniki zostały opisane w publikacji pod tytułem „**Enhancing lung cancer treatment with metal–organic frameworks**” opublikowanym w *Microporous and Mesoporous Materials* [255].

11.1.1. Utworzenie materiałów kompozytowych oraz ich charakterystyka fizykochemiczna

Utworzenie materiałów kompozytowych odbywało się zgodnie z przepisem zamieszczonym w rozdziale 8.3. Zastosowano pierwszą metodę wprowadzenia substancji aktywnych do struktur MOF. Rzeczywista ilość 5-FU oraz α -CHC załadowanych do sieci metaloorganicznych, obliczana została na podstawie Równania 1 i zestawiona w tabeli poniżej (Tabela 6).

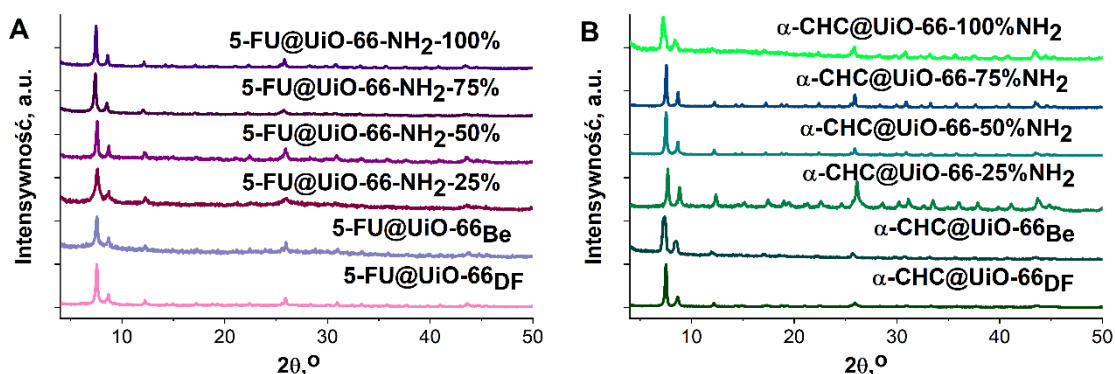
Tabela 6. Ilości 5-FU oraz α -CHC załadowanego do struktur MOF.

Rodzaj MOFa	załadowanie 5-FU, wt. %	załadowanie α -CHC, wt. %
UiO-66_{DF}	33.1	27.1
UiO-66_{Be}	33.1	35.0
UiO-66-NH₂-25%	32.9	12.8
UiO-66-NH₂-50%	35.8	23.4
UiO-66-NH₂-75%	32.9	17.2
UiO-66-NH₂-100%	34.2	45.9

Tak utworzone materiały kompozytowe zostały określone jako 5-FU@MOF oraz α -CHC@MOF (MOF: UiO-66_{DF}, UiO-66_{Be}, UiO-66-NH₂-25%, UiO-66-NH₂-50%,

UiO-66-NH₂-75%, UiO-66-NH₂-100%). Następnie poddano je badaniu PXRD, FTIR-ATR oraz SEM, celem ich charakterystyki.

Na Rysunku 23 przedstawiono dyfraktogramy otrzymanych materiałów kompozytowych. Obserwujemy zachowanie struktury krystalicznej w przypadku każdego kompozytu, zarówno 5-FU@MOF, jak i α -CHC@MOF. Wprowadzenie chemioterapeutyku w postaci 5-FU oraz naturalnego antyoksydantu, o właściwościach przeciwnowotworowych α -CHC, nie powoduje utraty krystaliczności czy zapadania się struktury. Wybrane sieci metaloorganiczne zachowują swoją stabilność. Wnioski zostały wyciągnięte poprzez porównanie dyfraktogramów czystych MOFów, przedstawionych na Rysunku 11A i Rysunku 11C z poniższymi dyfraktogramami.



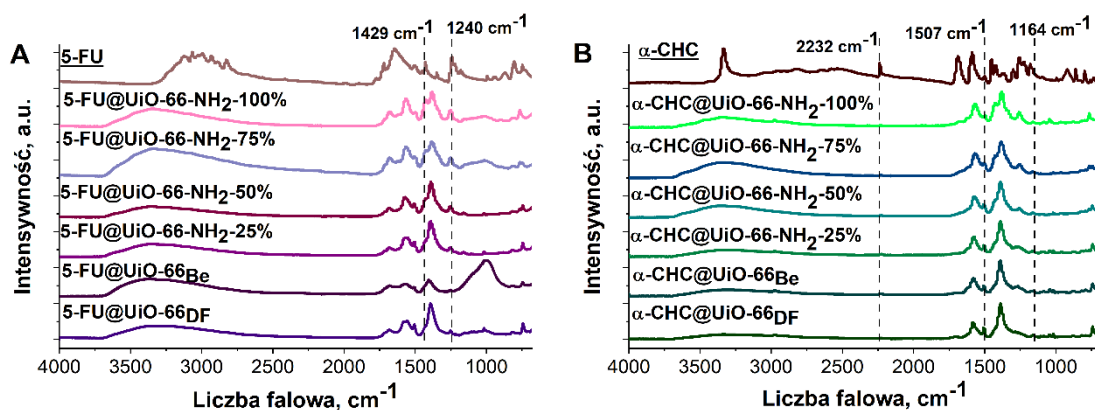
Rysunek 23. Dyfraktogramy materiałów kompozytowych (A) 5-FU@MOF; (B) α -CHC@MOF.

Kolejnym korkiem było potwierdzenie skuteczności wprowadzenia substancji aktywnych do sieci metaloorganicznych. Z jednej strony, efektywność załadowania została potwierdzona z dokonanych obliczeń. Jednakże, możliwe jest dodatkowe potwierdzenia z zastosowaniem techniki FTIR. W tym przypadku dokonując analizy widma czystych związków (5-FU; α -CHC), czystych MOFów oraz materiałów kompozytowych (5-FU@MOF; α -CHC@MOF) możemy dostrzec obecność dodatkowych pasm na widmach materiałów kompozytowych. Jeżeli te dodatkowe pasma pokrywają się z pasmami występującymi na widmie czystych związków, potwierdza to efektywność przeprowadzonego procesu załadowania. Wspomniane widma zostały przedstawione na rysunku poniżej (Rysunek 24).

Dokonując analizy widma 5-FU widzimy obecność kilku charakterystycznych pasm. Pasma przy 3131 cm⁻¹ związane jest z występującymi w cząsteczce drganiami

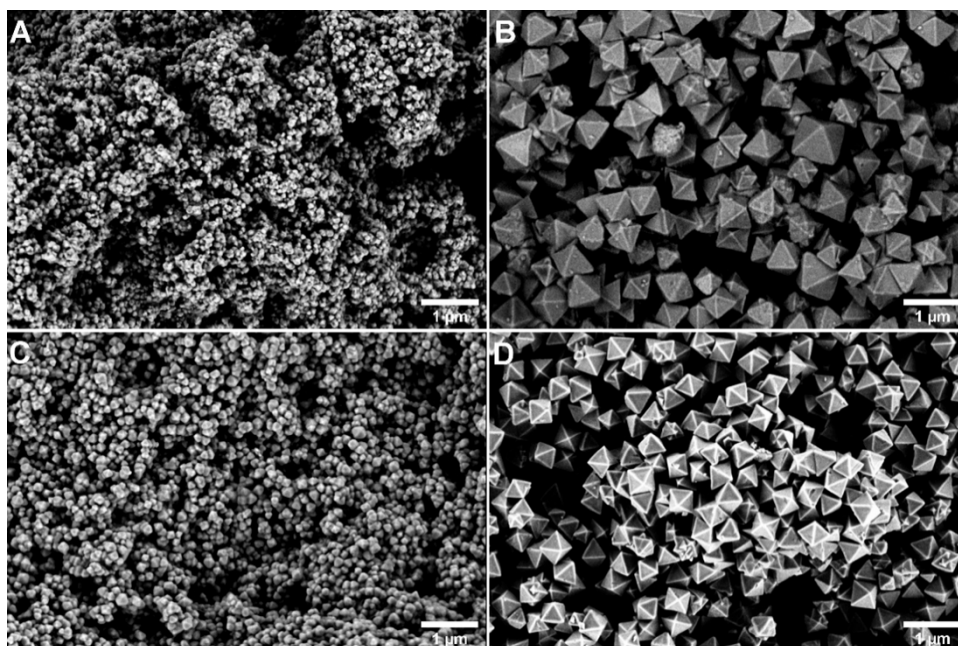
rozciągającymi N-H [306]. Dodatkowo obserwujemy dwa pasma, jedno przy 1650 cm^{-1} oraz drugie przy 1429 cm^{-1} , pochodzące kolejno od formy enolowej pierścienia 5-FU oraz drgania rozciągającego C-N [159], [306]. Następnie widoczna jest obecność drgania rozciągającego C-O utożsamiana z pasmem przy 1240 cm^{-1} [307]. Natomiast drganie rozciągające wiązania C-F widoczne jest jako pasmo przy liczbie falowej równej 1175 cm^{-1} [307]. W niższych zakresach możemy również zaobserwować trzy charakterystyczne i bardzo istotne pasma. Występują one kolejno przy 994 cm^{-1} , 805 cm^{-1} oraz 745 cm^{-1} i odpowiadają za drganie rozciągające C=C, drganie wahadłowe C-F oraz drganie pomiędzy CF=CH [307]. Widma FTIR-ATR dla czystych sieci metaloorganicznych zostały przedstawione na Rysunku 13A i 13C. Analiza porównawcza potwierdziła obecności dodatkowych pasma na widmach materiałów kompozytowych, które pochodziły od wprowadzonego chemioterapeutyku. Na każdym, z przedstawionych na Rysunku 24A, widmie kompozytów 5-FU@MOF, widoczne jest pasmo przy 1429 cm^{-1} oraz 1240 cm^{-1} . Pochodzą one kolejno od drgania rozciągającego C-N oraz C-O. Tym samym potwierdzają skuteczne załadowanie 5-FU do struktury MOF, a tym samym prawidłowe utworzenie materiału kompozytowego.

Na Rysunku 24B analogicznie przedstawiono widmo czystego związku α -CHC oraz widma kompozytów α -CHC@MOF. Dla naturalnego kwasu α -CHC na widmie FTIR obserwujemy kilka charakterystycznych dla cząsteczki pasm. Przy liczbie falowej wynoszącej 2232 cm^{-1} widoczne jest pasmo pochodzące od drgania CN [23]. Następnie pasma kolejno przy 1688 cm^{-1} oraz 1507 cm^{-1} odpowiadają za drganie rozciągające C=O oraz drganie C-C [23]. Dodatkowo obserwujemy obecność pasma o niewielkiej intensywności przy 1160 cm^{-1} , którego pochodzi od wiązania C-H [23]. W tym przypadku, niektóre z wspomnianych pasm, widoczne są na widmach materiałów kompozytowych. Dokładniej są to pasma przy liczbach falowych równych 2232 cm^{-1} oraz 1507 cm^{-1} . Obserwujemy także pasmo przy 1164 cm^{-1} . Jest to najprawdopodobniej pasmo związane z drganiem C-H, które uległo nieznacznemu przesunięciu.



Rysunek 24. Widma FTIR-ATR dla (A) 5-FU oraz 5-FU@MOF; (B) α -CHC oraz α -CHC@MOF.

Mikrofotografie SEM pozwoliły na ocenę morfologii powierzchni materiałów kompozytowych 5-FU@MOF oraz α -CHC@MOF (Rysunek 25). Mikrofotografie zostały wykonane wyłącznie dla kompozytów opartych o sieć UiO-66_{Be} oraz UiO-66-NH₂-100%, co związane jest z wynikami kinetyki uwalniania i wyborem danych kompozytów jako najefektywniejszych w zaproponowanej terapii antynowotworowej. W przypadku kompozytów 5-FU@UiO-66_{Be} oraz α -CHC@UiO-66_{Be} obserwujemy agregaty o rozmiarach nano. Natomiast dla 5-FU@UiO-66-NH₂-100% oraz α -CHC@UiO-66-NH₂-100% widoczne są pojedyncze, oktaedryczne kryształy, o wyraźnych kształtach. Są one również rozmiaru nanometrycznego, jednak ich rozmiar jest większy niż wspomnianych kompozytów opartych na UiO-66_{Be}. Jest to związane z dodanym modulatorem. W obydwu przypadkach organicznym ligandem, tworzącym strukturę jest kwas terefatlowy. Różne defekty strukturalne są jednak wywołane przez różne modulatory. W przypadku UiO-66_{Be} stosowany jest kwas benzoesowy, którego dodatek skutkuje powstaniem agregatów [74]. Natomiast dodatek kwasu octowego, podczas syntezy UiO-66-NH₂ sprzyja pojawieniu się większych kryształów, jednak o dobrze zdefiniowanym oktaedrycznym kształcie [74]. Nie obserwujemy istotnych różnic w morfologii powierzchni obu materiałów kompozytowych. Oznacza to, że zarówno wprowadzenie 5-FU oraz α -CHC, nie wpływa na zmiany wielkości, ilości i kształtu kryształów sieci metaloorganicznej. Na mikrofotografiach 5-FU@UiO-66-NH₂-100% oraz α -CHC@UiO-66-NH₂-100%, na powierzchni struktury kryształów widoczne są drobne elementy. Najprawdopodobniej mogą one stanowić substancje aktywne (5-FU; α -CHC) zaadsorbowane na szkieletie metaloorganicznym.



Rysunek 25. Mikrofotografie SEM wykonane dla (A) 5-FU@UiO-66_{Be}; (B) 5-FU@UiO-66-NH₂-100%; (C) α-CHC@UiO-66_{Be}; (D) α-CHC@UiO-66-NH₂-100%.

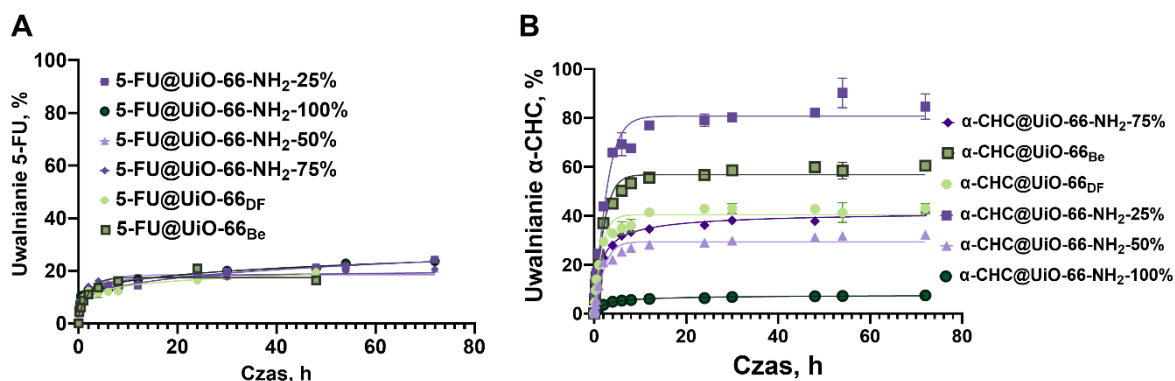
11.1.2. *Profile uwalniania substancji aktywnych z kompozytów 5-FU@MOF oraz α-CHC@MOF*

Określenie profili uwalniania substancji aktywnych z materiałów kompozytowych zostało przeprowadzone zgodnie z opisem zawartym w rozdziale 8.4. W przypadku 5-FU oraz α-CHC przebadano proces uwalniania do trzech mediów (PBS, SBF i SLF) o czym wspomniano powyżej. Zakwaszony roztwór PBS (pH=5.5) miał symulować środowisko rakowe, roztwór SBF zawierał większą liczbę jonów o neutralnym pH, natomiast roztwór SLF odzwierciedla warunki panujące w płucach człowieka, co było szczególnie istotne, ze względu na potencjalne przeznaczenie terapii w leczeniu raka płuc.

Na rysunku poniżej (Rysunek 26) przedstawione zostały profile uwalniania 5-FU oraz α-CHC z wszystkich otrzymanych materiałów kompozytowych (Tabela 1) do roztworu PBS o pH=5.5. W przypadku uwalniania 5-FU możemy zaobserwować brak wyraźnej zależności ilości uwolnionego chemioterapeutyku od rodzaju sieci metaloorganicznej. Dodatkowo nie zaobserwowano wpływu zawartości grup aminowych na kinetykę uwalniania leku. Niezależnie od zawartości grup -NH₂ z materiału kompozytowego uwalnia się około 20% związku. Najwięcej 5-FU uwalnia się z 5-FU@UiO-66-NH₂-25%, a więc z struktury o najmniejszej ilości grup aminowych,

a procent uwolnionego leku wynosi około 24%. Natomiast w przypadku materiałów kompozytowych 5-FU@UiO-66_{DF} oraz 5-FU@UiO-66_{Be} obserwujemy uwalnianie 5-FU na poziomie kolejno 18% oraz 20%. Profile te są więc zbliżone do profili uwalniania z kompozytów 5-FU@UiO-66-NH₂-X%. W każdym z omawianych przypadków zaobserwować można powolne i stopniowe uwalnianie chemioterapeutyku. Proces w przypadku 5-FU@UiO-66_{DF} oraz 5-FU@UiO-66_{Be} trwał 48 godzin, choć połowa maksymalnie uwolnionej ilości leku, zdesorbowała się już po około 2 godzinach. Z drugiej strony, dla 5-FU@UiO-66-NH₂-X% proces prowadzono przez 72 godzin. W tym przypadku obserwujemy inhibitujące działanie grup aminowych. Sfunkcjonalizowanie powierzchni grupą aminową utrudnia opuszczenie struktury, a co za tym idzie wydłuża czas uwalniania leku. Pozwala to na dłuższe utrzymanie terapeutycznego poziomu leku w krwi chorego.

Profile uwalniania α -CHC do roztworu PBS różnią się od tych opisanych dla 5-FU. W tym przypadku obserwowalne są całkowicie różne ilości uwolnionego antyoksydantu, co zależne jest od rodzaju sieci MOF (Rysunek 26B). Najwyższy procent uwolnionego związku widoczny jest dla kompozytów α -CHC@UiO-66NH₂-25% oraz UiO-66_{Be}, i wynosi kolejno: 88% oraz 60%. Najmniejsza ilość α -CHC została uwolniona z kompozytu α -CHC@UiO-66-NH₂-100% i wynosiła zaledwie 7%. Dla pozostałych materiałów tj. α -CHC@UiO-66_{DF}, α -CHC@UiO-66-NH₂-75% oraz α -CHC@UiO-66-NH₂-50% ilości kwasu, który opuścił sieć metaloorganiczną są równe, kolejno, 42%, 42% oraz 30%.

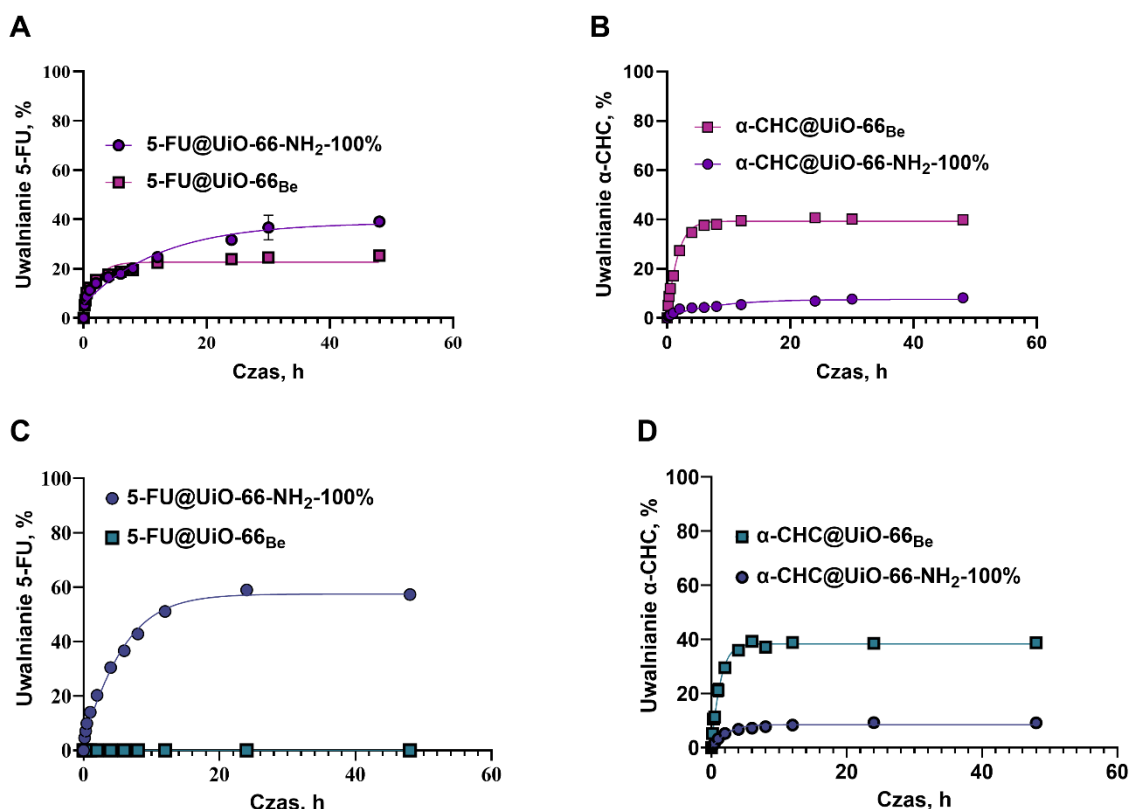


Rysunek 26. Profile uwalniania związków do zakwaszonego roztworu PBS o pH=5.5 dla kompozytów (A) 5-FU@MOF; (B) α -CHC@MOF. Dane przedstawione jako średnia $\pm$ SEM, $n = 3$.

Uwalnianie do roztworu SBF oraz SLF zostało przeprowadzone wyłącznie dla kompozytów opartych o sieci UiO-66_{Be} oraz UiO-66-NH₂-100%. Na Rysunku 27A zaprezentowano uwalniania 5-FU, z wspomnianych kompozytów, do roztworu SBF. Zauważono wzrost ilości uwalnianego leku w obu przypadkach. Z 5-FU@UiO-66_{Be} uwolniło się 25% leku, co stanowi nieznaczny przyrost, natomiast z 5-FU@UiO-66-NH₂-100% aż około 38%. Wartość ta jest dużo większa w porównaniu do ilości leku uwolnionego z 5-FU@UiO-66-NH₂-100% do roztworu PBS. Ponad to, w przypadku uwalniania chemioterapeutyku do roztworu SLF obserwowalny jest ponowny wzrost ilości uwolnionego 5-FU z kompozytu 5-FU@UiO-66NH₂-100%, wynoszący około 59%, oraz całkowite zahamowanie uwalniania leku z kompozytu 5-FU@UiO-66_{Be}, co przedstawia Rysunek 27C. Taka sytuacja, może mieć związek zarówno z wartością pH, jak i obecnością większej ilości jonów rozpuszczonych w roztworach SBF i SLF. Jony chlorkowe, węglanowe, fosforanowe czy siarczkowe, a w przypadku roztworu SLF także jony octanowe, pełnią bardzo istotne funkcje [308], [309]. Możemy przypuszczać, że jony te powodują uwodornienie cząsteczki leku, tym samym zmniejszając siłę elektrostatycznego oddziaływania lek – klaster Zr-O, ułatwiając uwolnienie leku ze struktury metaloorganicznej [5], [131]. Cząsteczka 5-FU jest bardzo podatna na protonowanie, ze względu na obecność bardzo elektroujemnego atomu fluoru oraz dwóch atomów tlenu, budujących cząsteczkę. Dodatkowo obecna na powierzchni grupa -NH₂ może wchodzić w interakcję z rozpuszczonymi jonami. Powoduje to osłabienie szkieletu metaloorganicznego, a tym samym zwiększa efektywność uwalniania leku z materiału kompozytowego [5]. W sytuacji braku dodatkowej grupy na powierzchni MOFa (UiO-66_{Be}) mogą pojawić się problemy z opuszczeniem leku ze struktury. Sytuacja ta ma miejsce, gdy w roztworze rozpuszczona jest duża liczba jonów (roztwór SLF). Wówczas mogą one wchodzić w interakcję ze szkieletem MOF, powodując powstanie słabych oddziaływań, które ograniczają możliwości uwolnienia chemioterapeutyku.

Ciekawa zależność kinetyki uwalniania została zaobserwowana dla α -CHC (Rysunek 27B i 27D). W przypadku kompozytu α -CHC@UiO-66_{Be} obserwujemy delikatne zmniejszenie wydajności procesu z 43% do roztworu SBF i 39% do roztworu SLF. Z kolei, biorąc pod uwagę kompozyt α -CHC@UiO-66-NH₂-100%, zachodzi bardzo niewielkie zwiększenie ilości uwolnionego związku, do 9% w przypadku roztworu SBF i SLF. Potwierdza to powyższe stwierdzenie, iż obecność dodatkowej grupy funkcyjnej

wpływa na kinetykę uwalniania związków z materiałów kompozytowych, jednak zależne jest to od rodzaju środowiska. W środowiskach bogatych w jony, dochodzi do wspomnianej interakcji grupy $-NH_2$ z jonami zawartymi w roztworze, a tym samym do osłabienia szkieletu, co ułatwia opuszczenie związku ze struktury MOF [5], [131]. Gdy sieć metaloorganiczna nie posiada sfunkcjonalizowanej powierzchni, jony zawarte w roztworze wchodzi w interakcję z szkieletem MOF, inhibując proces uwalniania leku [138].



Rysunek 27. Profile uwalniania związków do roztworu SBF dla kompozytów (A) 5-FU@MOF; (B) α -CHC@MOF oraz SLF dla kompozytów (C) 5-FU@MOF; (D) α -CHC@MOF. Dane przedstawione jako średnia $\pm$ SEM, $n = 3$.

Podsumowując, można stwierdzić, iż obecność grup funkcyjnych na powierzchni struktur metaloorganicznych wpływa na zwiększenie efektywności uwalniania leków do środowisk bogatych w jony. Odwrotna sytuacja ma miejsce, gdy struktura MOF nie posiada sfunkcjonalizowanej powierzchni. Wówczas, jony zawarte w roztworze, utrudniają opuszczenie struktury dla zamkniętego w niej leku. Charakter załadowanego leku również może wpływać na kinetykę uwalniania związków. Duże znaczenie ma

obecność silnie elektroujemnych atomów, bądź też dążenie do protonacji cząsteczki [5], [131], [138].

11.1.3. Wnioski

Przeprowadzony eksperyment doprowadził do utworzenia materiałów kompozytowych 5-FU@MOF oraz α -CHC@MOF. Technika PXRD potwierdziła zachowanie krystalicznego charakteru materiałów oraz ich stabilności po procesie wprowadzenia związków aktywnych do sieci metaloorganicznych. Dodatkowo skuteczność procesu załadowania została potwierdzona techniką FTIR-ATR. Przed procesem załadowania substancji aktywnych wykonano również badanie niskotemperaturowej sorpcji N₂, które wykazało porowaty charakter materiałów MOF, a także duże wartości powierzchni właściwych, które umożliwiały wprowadzenie terapeutycznych dawek leków do struktur metaloorganicznych. Wyznaczenie kinetyki uwalniania substancji do trzech różnych środowisk, umożliwiło nam ocenę wpływu odczynu środowiska, obecności jonów czy obecności grup funkcyjnych na powierzchni MOFów na proces uwalniania. Ponad to, zaobserwowano bardzo dużą zależność związaną z charakterem wprowadzonej cząsteczki na proces jej uwalniania z kompozytów. Wykazano inhibitujący wpływ jonów rozpuszczonych w roztworze na proces uwalniania. Najprawdopodobniej dochodzi do oddziaływania jonów z szkieletem metaloorganicznym, co utrudnia opuszczanie struktury przez lek. Taka sytuacja jest obserwowana, gdy powierzchnia struktury MOF nie jest wzbogacona poprzez obecność grup funkcyjnych. Funkcjonalizacja powierzchni, powoduje, że jony wchodzą w interakcje nie z szkieletem, lecz właśnie z występującymi grupami. Sprzyja to osłabieniu interakcji występujących w strukturze, a tym samym zwiększa wydajność uwalniania leku. Duże znaczenie odgrywa również załadowana cząsteczka. Gdy posiada ona w swojej budowie silnie elektroujemne atomy, takie jak atom fluoru występujący w cząsteczce 5-FU proces uwalniania leku również zachodzi z większą skutecznością. Ponad to, kwaśne środowisko roztworu zwiększa ilości i szybkość uwalniania leków, jednak jest to zależne od rodzaju sieci metaloorganicznej i jej stabilności chemicznej. Zaprezentowane nośniki 5-FU oraz α -CHC oparte o sieci metaloorganiczne wykazują więc nie tylko perspektywiczny charakter, ale również innowacyjne podejście. Z jednej strony proces uwalniania leków jest wydłużony, co powoduje dłuższe utrzymywanie się efektu terapeutycznego, a tym samym zmniejszenie konieczności częstotliwości dawkowania leku przez pacjenta. Z drugiej strony uwalnianie zachodzi w sposób stopniowy i powolny, omijany jest nagły

wyrzut leku w postaci tzw. efektu Bursta. Nietypowym podejściem jest również zastosowanie wziewnej chemioterapii. Zaproponowane rozwiązanie polega na podaniu kompozytu 5-FU@MOF oraz α -CHC@MOF z użyciem inhalatorów DPI, co zapewnić ma bezpośrednie dostarczenie leku do płuc. Dzięki temu eliminowany jest tzw. efekt przejścia leku. Lek dostaje się bezpośrednio w miejsce chorego narządu, co zmniejsza skutki uboczne terapii, podnosi jakość życia pacjenta, a także zwiększa efektywność leczenia. Połączenie znanego i stosowanego leku przeciwnowotworowego, jakim jest 5-FU z antyoksydantem w postaci α -CHC umożliwia zmniejszenie stosowanej dawki terapeutycznej 5-FU, co również przyczynia się do zwiększenia bezpieczeństwa terapii i zmniejszenia jej skutków ubocznych. Dodatkowo α -CHC zwiększa skuteczność leczenia, działając jako związek wspomagający i zwiększający skuteczność działania 5-FU, ale w sposób bezpieczny i nieinwazyjny. Takie rozwiązanie cechuje się więc innowacyjnością i stanowi swoistego rodzaju przełom w walce z rakiem płuc, skupiając się głównie na pacjencie i jakości jego życia w trakcie i po chemioterapii, co wpisuje się również w obecne trendy leczenia.

11.2. Eliminacja skutków przedawkowania mefedronu za pomocą systemów detoksykacji opartych o sieci metaloorganiczne

Wszechobecność substancji psychoaktywnych z roku na rok wzrasta. Stają się one coraz bardziej popularne zarówno wśród nastolatków jak i młodych dorosłych. Szczególnie duże znaczenie ma stosunkowo nowa grupa substancji psychoaktywnych określana jako syntetyczne katynony (*Synthetic Cathinones, SCs*). Związki należące do tej grupy posiadają profil farmakologiczny podobny do profilu amfetaminy i związków amfetaminopodobnych [310]. Są jednak znacznie tańsze i łatwiej dostępne, popularnie nazywane „legal highs” czy „designer drugs”. Liczba nowych syntetycznych katynonów bardzo szybko wzrasta [311], [312]. W 2017 roku według Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDD*) [313], liczba SCs wynosiła ponad 670. Bardzo dużym problemem, wynikającym z pojawiania się dużej liczby, nowych substancji psychoaktywnych w bardzo krótkim czasie, jest ich skuteczna i równie szybko illegalizacja. Najpopularniejszym przedstawicielem wspomnianej grupy jest 4-metylometykatynon, znany jako mefedron (4-MMC). Co ciekawe, choć odkryty został

w 1929 roku przez Sancheza [314], jego illegalizacja w Stanach Zjednoczonych, Niemczech czy Szwecji nastąpiła dopiero w 2010 roku [314]. Krótki czas działania 4-MMC, poczucie euforii, radości, czy zwiększone libido, powodują stosunkowo łatwe przedawkowanie. Jednym z sposobów walki z skutkami przedawkowania mefedronu, jest podanie substancji o profilu antagonistycznym do profilu zażytego narkotyku [314]. Tak też, biorąc pod uwagę fizjologiczne skutki nadużycia 4-MMC, takie jak przyspieszone bicie serca, wzrost ciśnienia krwi, czy pojawiającą się arytmie, potencjalnymi środkami odtruwającymi mogą okazać się antagoniści receptorów β -adrenergicznych, czyli tzw. β -blokery. Jest to grupa znanych i powszechnie stosowanych leków w walce z nadciśnieniem [311]. Przykładowym związkiem z tej grupy jest propranolol (($\pm$)-1-izo-propylamino-3-(1-naphthyloxy)-2-propanol), PRO – tani, nieselektywny antagonist receptorów β -adrenergicznych, powodujący między innymi spowolnienie akcji serca, zapobiega zwężeniu naczyń krwionośnych, a nawet wykazujący efekt antyarytmiczny. W związku z całkowicie przeciwnym działaniem 4-MMC i PRO, założono, że PRO jest w stanie eliminować skutki przedawkowania 4-MMC [315], [316], [317].

W walce z przedawkowaniem narkotyków, a tym samym ich detoksykacją konieczne jest zastosowanie odpowiednich materiałów, o wysokim poziomie bezpieczeństwa. Stosując związki o antagonistycznych profilach działania, stopniowe i kontrolowane uwalnianie antidotum, jest niezbędne, biorąc pod uwagę zagrożenie życia człowieka. Dlatego też, zastosowanie odpowiednich nośników odtrutki, utrzymującej korzystną kinetykę uwalniania związku jest obligatoryjnym elementem terapii. Zdecydowano się na zastosowanie sieci metaloorganicznych jako odpowiednich materiałów do przenoszenia, a następnie uwalniania propranololu. Ich biobezpieczny charakter, korzystne profile uwalniania leku, duża biokompatybilność czy wysoka biodostępność leku po doustnym podaniu, są tylko niektórymi cechami tej grupy materiałów [318], [319]. Ponad to, zastosowanie kompozytów opartych o struktury MOF załadowane PRO, jest całkowicie nowym i innowacyjnym podejściem. Dodatkowo, zakładając stosunkowo niskie koszty syntezy MOFów, niskie ceny i łatwą dostępność propranololu, zaproponowana terapia wydaje się praktyczna i przyszłościowa oraz o wysokim potencjalne wdrożenia.

W eksperymencie posłużono się strukturami metaloorganicznym o cyrkonowych centrach metalicznych. Dokonano ich syntezy i charakterystyki, a następnie otrzymano materiały kompozytowe, określone jako PRO@MOF, które zostały scharakteryzowane

analogicznymi technikami fizykochemicznymi, co czyste MOFy. Ostatnią częścią badania było przebadanie profili uwalniania propranololu z wspomnianych materiałów kompozytowych do wody destylowanej oraz roztworu SBF. Zaproponowano zastosowanie następujących struktur metaloorganicznych: UiO-66-25%HCl, UiO-67, MOF-808 oraz NU-1000. Wszystkie wyniki zostały opisane w artykule pod tytułem „**Metal-organic frameworks for efficient mephedrone detoxification or supervised withdrawal – synthesis, characterisation, and in vivo studies**”, opublikowanym w Chemical Engineering Journal [186].

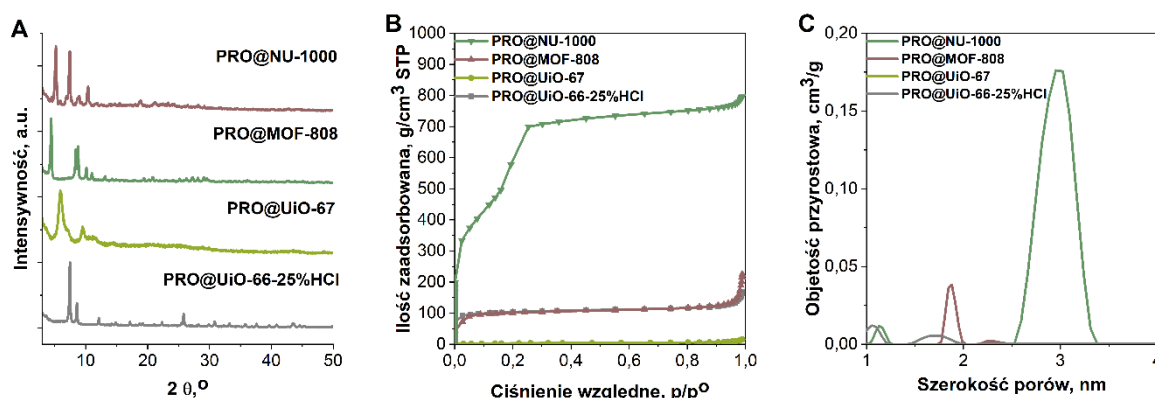
Ponad to, chcąc poszerzyć potencjalną grupę struktur MOF użytecznych w przedstawionym zastosowaniu, zdecydowano się na przebadanie dodatkowych sieci metaloorganicznych o innych centrach metalicznych, dokładniej MIL-100 (Fe), MIL-101 (Fe), MOF-5 (Zn), ZIF-8 (Zn) oraz HKUST-1 (Cu). Wszystkie wyniki zestawiono i opisano w niniejszym rozdziale.

11.2.1. Synteza materiałów kompozytowych typu PRO@MOF oraz ich charakterystyka fizykochemiczna

Pierwszym krokiem badania było przygotowanie materiałów kompozytowych propranolol@MOF. Do ich wykonania zastosowano metodykę opisano w podrozdziale 8.3. Otrzymane materiały różniły się rzeczywistymi ilościami leku, wprowadzonymi do struktury, co związane było z różnymi powierzchniami aktywnymi czy budową struktur metaloorganicznych. Kompozyty określono jako: PRO@UiO-66-25%HCl, PRO@UiO-67, PRO@MOF-808 oraz PRO@NU-1000. Zostały one poddane charakterystyce fizykochemicznej z zastosowaniem techniki PXRD, spektroskopii FTIR, spektroskopii μ Ramana, niskotemperaturowej sorpcji i desorpcji N₂ oraz mikrofotografii SEM. Ilości załadowanego PRO do powyższych struktur zostały przedstawione w Tabeli 7. W przypadku dodatkowo przebadanych materiałów kompozytowych tj.: PRO@MIL-100, PRO@MIL-101, PRO@ZIF-8, PRO@MOF-5 oraz PRO@HKUST-1 ich charakterystyka została ograniczona do badania XRD oraz FTIR. Sposób ich wykonania był analogiczny jak wcześniejszych kompozytów. W Tabeli 8 przedstawione rzeczywiste ilości propranololu załadowanego do wspomnianych MOFów.

Po procesie załadowania PRO, utworzone materiały kompozytowe zostały poddane badaniu PXRD. Wyniki pozwoliły na ocenę stabilności struktur MOF po procesie wprowadzenia leku. Dyfraktogramy potwierdzają zachowanie krystalicznej struktury dla

materiałów PRO@UiO-66-25%HCl, PRO@MOF-808 oraz PRO@NU-1000 oraz utratę krystalicznego charakteru w przypadku PRO@UiO-67. Może mieć to związek z dużą odpornością chemiczną struktur UiO-66-25%HCl, MOF-808 czy NU-1000. Sieć UiO-67 wykazuje natomiast wrażliwość na środowiska wodne. Dodatkowo 24h kontakt sieci UiO-67 z wodnym roztworem leku mógł spowodować jej zapadnięcie się. Mimo to, nie dyskwalifikuje to materiału jako potencjalnego nośnika antidotum w postaci propranololu. Propranolol jest w stanie opuścić cząsteczkę, ponad to, proces może być bardziej efektywny, a brak krystalicznego charakteru, nie jest przeszkodą, jeśli chodzi o systemy przenoszenia leków. Materiały kompozytowe PRO@Zr-MOF zostały następnie poddane badaniu niskotemperaturowej sorpcji N₂. Badanie to również potwierdziło skuteczność procesu załadunku leku, biorąc pod uwagę znaczny spadek powierzchni właściwej materiałów kompozytowych, w porównaniu do czystych MOFów, opisanych w rozdziale 9.4. Widoczne są znaczne spadki powierzchni właściwej. Jak widzimy na Rysunku 28B, dla materiału kompozytowego PRO@UiO-67 wartości izotermy jest praktycznie równa 0. Stanowi to dodatkowe potwierdzenie faktu zapadnięcia się struktury po wprowadzeniu propranololu. Dla porównania wartość powierzchni BET czystego MOFa wynosiła około 1 962.8 m²/g, natomiast dla materiału kompozytowego nastąpił jej spadek do wartości 12.1 m²/g. Dla pozostałych kompozytów również obserwowalne jest zmniejszenie powierzchni BET, jednak wartość powierzchni jest znacznie większa od zera. Świadczy to z jednej strony o efektywnym wprowadzeniu leku do struktury, z drugiej natomiast o zachowaniu krystalicznego charakteru pozostałych materiałów. Wartości BET dla PRO@UiO-66-25%HCl oraz PRO@MOF-808 są na podobnym poziomie i wynoszą kolejno, 393.3 m²/g oraz 388.6 m²/g. Cechują się one również podobnymi ilościami propranololu wprowadzonego do struktury (7.4 % oraz 7.5 %). Największą wartością powierzchni BET wyróżnia się kompozyt PRO@NU-1000 i wynosi ona 1869.1 m²/g. Mimo dużej ilości załadowanego propranololu (52.5%), posiada on znaczną powierzchnię aktywną. Jest to związane z bardzo wysokimi wartościami powierzchni dla czystego NU-1000. Zmierzona została również dystrybucja porów w kompozytach. Wszystkie wyniki zostały przedstawione na Rysunku 28 i Tabeli 7.



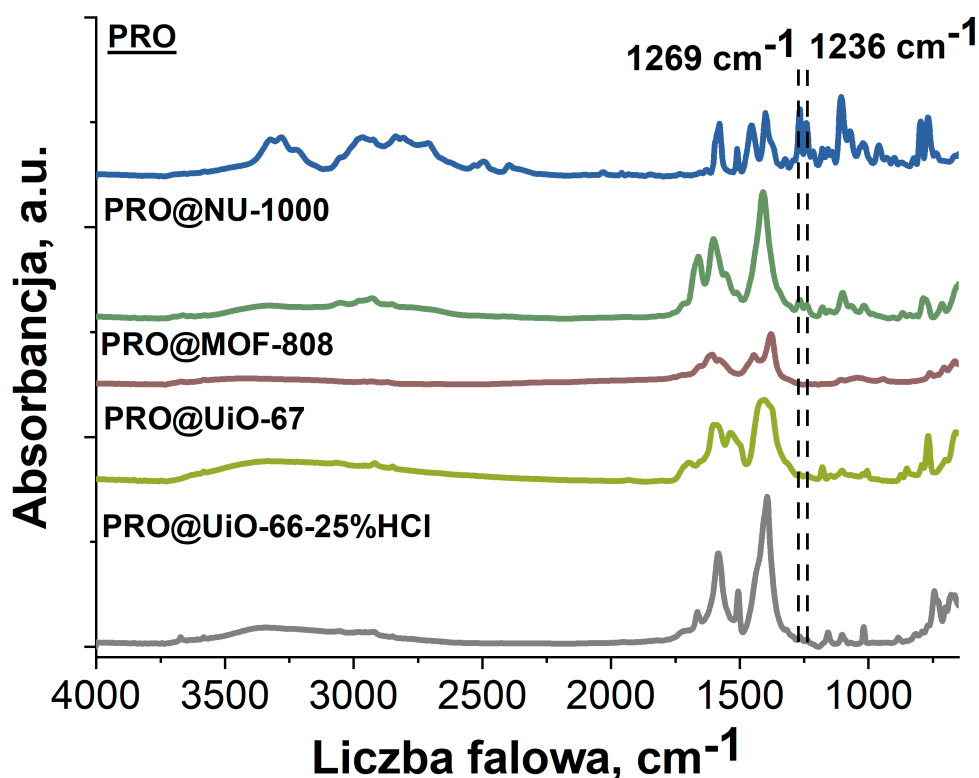
Rysunek 28.(A) Dyfraktogramy XRD; (B) izotermy niskotemperaturowej adsorpcji N₂; (C) rozkład rozmiaru porów dla materiałów kompozytowych PRO@Zr-MOF.

Tabela 7. Ilości załadowanego PRO, wielkości powierzchni właściwych, objętości i rozmiaru porów materiałów kompozytowych PRO@Zr-MOF.

Rodzaj MOFa	załadowanie PRO, wt. %	S _{BET} , m ² /g	S _L , m ² /g	V _{DFT} , cm ³ /g	D _{BJH} , nm
PRO@UiO-66- 25%HCl	7.4	393.7	506.6	0.161	2.4
PRO@UiO-67	58.0	12.1	30.1	0.010	1.1
PRO@MOF- 808	7.5	388.6	497.3	0.180	2.0
PRO@NU-1000	52.5	1869.1	3356.1	1.132	3.5

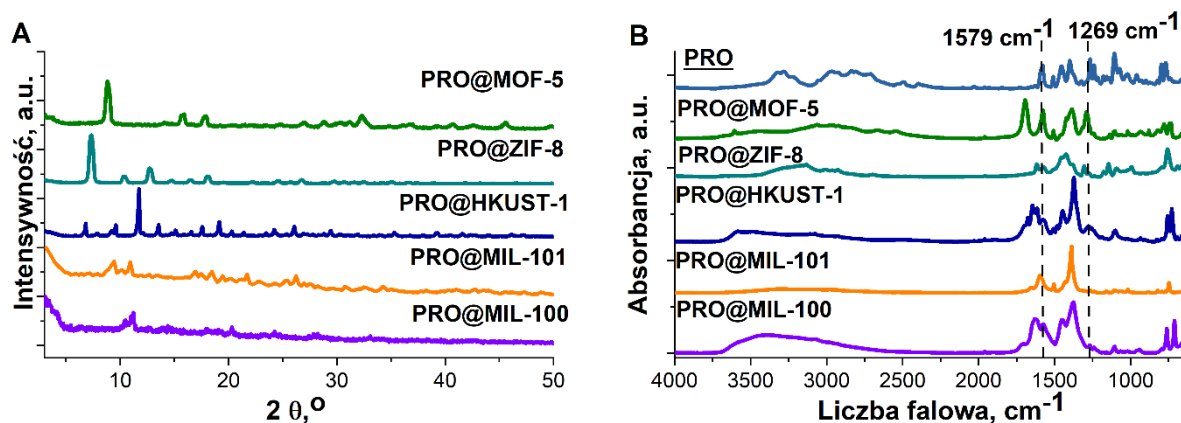
Badanie FTIR kompozytów PRO@MOF pozwoliło na dodatkowe potwierdzenie efektywności wprowadzenia leku do struktur metaloorganicznych. Przedstawione na Rysunku 29 oraz 30B widma zostały wykonane techniką transmisyjną opisaną w podrozdziale 9.2. Porównując widma czystych MOFów, czystego leku oraz kompozytów, jesteśmy w stanie wskazać dodatkowe pasma na widmach PRO@MOF, pochodzące od PRO. Na widmie FTIR czystego leku widocznych jest kilka charakterystycznych pasm. Pasma przy liczbach falowych wynoszących kolejno 3282 cm⁻¹ oraz 3049 cm⁻¹ pochodzą od drgania rozciągającego NH, związanego z występującą, w cząsteczce, grupą aminową oraz wiązaniem C-H pierścienia aromatycznego [320]. Z kolei aromatyczne wiązanie C=C związane jest z pasmem przy

1579 cm^{-1} [320]. Typowe dla cząsteczki propranololu są również pasma występujące w zakresie 1350 cm^{-1} – 1230 cm^{-1} , pochodzące od asymetrycznego drgania rozciągającego $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$ eteru alkilowo aryłowego [320], [321]. Wiązanie takie występuje w cząsteczce PRO i daje szereg charakterystycznych pasm na widmie. Dodatkowo przy liczbie falowej 771 cm^{-1} zaobserwować możemy pasmo pochodzące od α -podstawionych naftalenów [321]. Ze względu na stosunkowo rozbudowane widma FTIR czystych MOFów oraz dużą liczbę wiązań różnego typu występujących w ich strukturach, wiele pasm pochodzących od wprowadzonego PRO pokrywa się z pasmami struktur metaloorganicznych. W przypadku każdego z omawianych kompozytów, na ich widmach FTIR możemy wykazać obecność dwóch pasm przy 1269 cm^{-1} oraz 1236 cm^{-1} , pochodzących od drgania rozciągającego $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$ eteru alkilowo aryłowego cząsteczki propranololu. Ponadto, zaobserwować możemy zależność intensywności pasma od ilości załadowanego propranololu. Pasma dla kompozytów PRO@UiO-67 oraz PRO@NU-1000 są dobrze widoczne i o wiele bardziej intensywne niż dla PRO@UiO-66-25%HCl oraz PRO@MOF-808. W przypadku dwóch ostatnich kompozytów intensywność pasm jest niska.



Rysunek 29. Widma transmisyjne FTIR dla kompozytów PRO@Zr-MOF.

Charakterystyka fizykochemiczna dla pozostałych kompozytów PRO@MOF, tj. PRO@MIL-100, PRO@MIL-101, PRO@ZIF-8, PRO@MOF-5 oraz PRO@HKUST-1 została przedstawiona na Rysunku 30. Dyfraktogramy materiałów kompozytowych potwierdzają zachowanie krystalicznej struktury, a tym samym stabilności dla wszystkich struktur poza PRO@MIL-100. Spektroskopia FTIR posłużyła do potwierdzenia prawidłowości załadowania PRO do sieci metaloorganicznych. Porównując widma czystych MOFów (rozdział 10.2), czystego leku oraz kompozytów, możemy wykazać obecność dodatkowych pasm na widmach PRO@MOF, nieobecnych na widmach czystych MOFów, pochodzących od załadowanego leku. Efektywne wprowadzenie PRO do struktury zostało udowodnione poprzez obecność pasma przy liczbie falowej wynoszącej 1579 cm^{-1} , związanego z C=C w pierścieniu aromatycznym. Jest ono widoczne dla kompozytów PRO@MIL-100, PRO@HKUST-1, PRO@ZIF-8 oraz PRO@MOF-5. Kolejno obserwujemy obecność pasma przy 1269 cm^{-1} widocznego dla kompozytów opartych na żelazie tj. PRO@MIL-100 i PRO@MIL-101. Pochodzi ono od drgań eteru alkilowego-arylowego. Ponadto, pasmo przy liczbie falowej wynoszącej 771 cm^{-1} , pochodzące od α -podstawionych naftalenów, widoczne jest na widmach PRO@HKUST-1 oraz PRO@MOF-5.

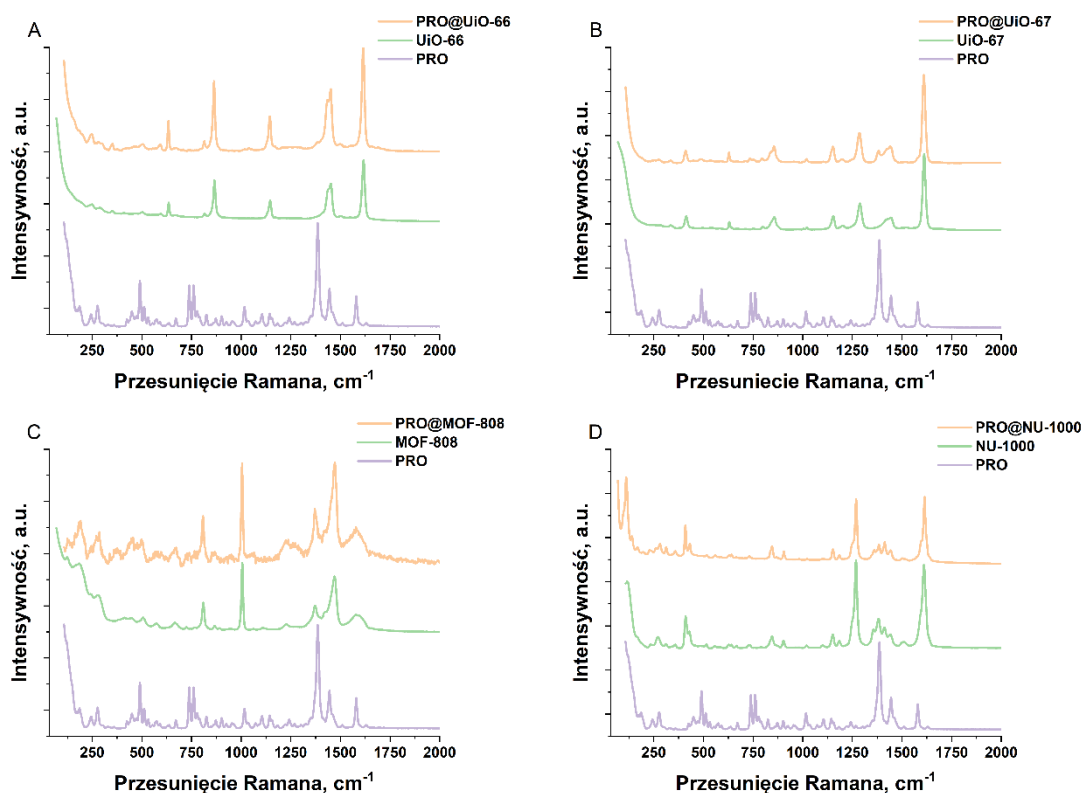


Rysunek 30. (A) Dyfraktogram XRD; (B) widma transmisyjne FTIR dla pozostałych kompozytów PRO@MOF.

Tabela 8. Ilości PRO załadowane do pozostałych struktur MOF.

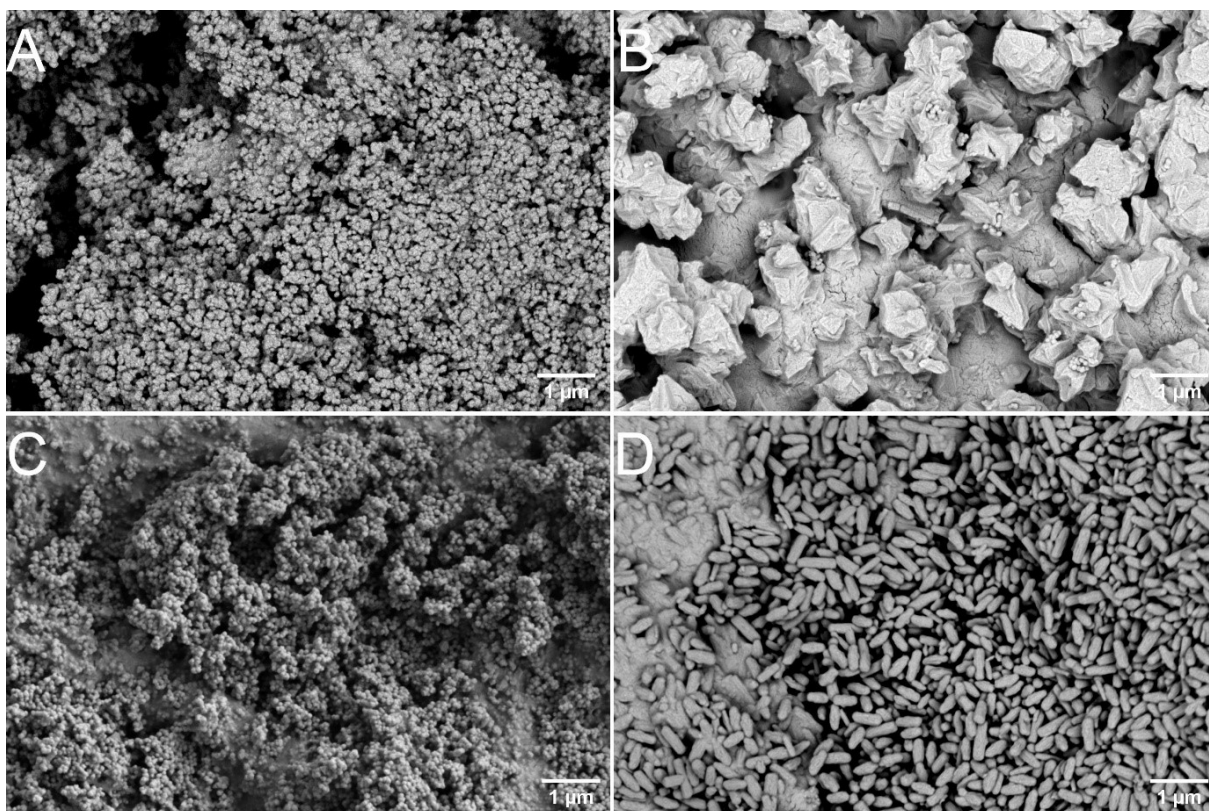
Rodzaj MOFa	załadowanie PRO, wt. %
PRO@MIL-100	23.1
PRO@MIL-101	26.7
PRO@ZIF-8	20.6
PRO@MOF-5	27.0
PRO@HKUST-1	23.8

Jak wspomniano na początku rozdziału kompozyty PRO@UiO-66-25%HCl, PRO@UiO-67, PRO@MOF-808 oraz PRO@NU-1000, zostały poddane dodatkowej charakterystyce. Poniżej przedstawiono widma spektroskopii Ramana. Technika ta jest komplementarna do spektroskopii w podczerwieni. Pozwala między innymi na obserwację pasm, które są niewidoczne na widmach FTIR. Jest więc szczególnie pomocna w dodatkowym potwierdzeniu obecności PRO w materiałach kompozytowych. Widma zostały przedstawione na rysunku poniżej (Rysunek 31). Na podstawie danych literaturowych możemy wskazać typowe pasma widoczne na widmach Ramana, pochodzące od propranololu. Pasma przy 1560 cm^{-1} związane jest z drganiem rozciągającym C-C, natomiast to obecne przy 1423 cm^{-1} pochodzi od drgania C-H [322]. Dodatkowo typowe dla cząsteczki PRO są pasma ramanowskie przy 1380 cm^{-1} oraz 733 cm^{-1} , które związane są z drganiami C-C cząsteczki naftalenu [322]. Te dwa ostatnie pasma są szczególnie istotne, gdyż ich obecność możemy zaobserwować w widmach ramanowskich materiałów PRO@UiO-66-25%HCl, PRO@UiO-67, PRO@MOF-808. Pozostałe pasma są natomiast bardzo słabo widoczne i nie mogą posłużyć jako potwierdzenie obecności PRO w kompozytach. W przypadku PRO@NU-1000 nie obserwujemy żadnych charakterystycznych pasm dla leku. Jest to najprawdopodobniej związane z bardzo rozbudowanym organicznym ligandem tworzącym strukturę NU-1000. Powoduje to nachodzenie na siebie pasm pochodzących od propranololu i tych pochodzących od łącznika, co uniemożliwia analizę.



Rysunek 31. Widma μ Ramana dla materiałów kompozytowych PRO@Zr-MOF.

Dodatkowo wykonano mikrofotografie SEM dla omawianych kompozytów, co przedstawiono na Rysunku 32. Mikrofotografie dały nam ocenę jak morfologia i topologia powierzchni zmieniła się po wprowadzeniu propranololu do struktur sieci metaloorganicznych. Kompozyty PRO@UiO-66-25%HCl oraz PRO@MOF-808 cechują się jednorodną strukturą i charakterystycznym kulistym nasypem. Oba materiały mają rozmiar nanometryczny, z czego PRO@MOF-808 posiada kryształy o wielkości 150 – 350 nm. PRO@UiO-67 cechuje się kryształami o wielkości około 1 μ m, tworzące widoczne agregaty. Największym rozmiarem wyróżniają się kryształy dla kompozytu PRO@NU-1000, których średnica jest równa około 3 μ m. Poza tym, od pozostałych odróżnia je pręcikowaty kształt.



Rysunek 32. Mikrofotografie SEM wykonane dla (A) PRO@UiO-66-25%HCl; (B) PRO@UiO-67; (C) PRO@MOF-808; (D) PRO@NU-1000.

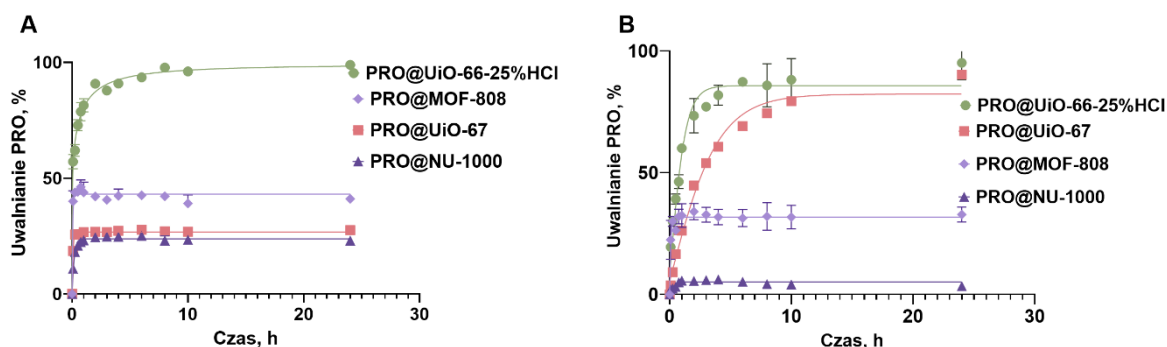
11.2.2. *Profile uwalniania propranololu z materiałów kompozytowych PRO@MOF*

Kolejnym badaniem było wyznaczenie profili uwalniania propranololu z materiałów kompozytowych PRO@MOF. Oceniono szybkość oraz efektywność uwalniania leku. Dokładna procedura badania profili uwalniania została opisana w rozdziale 8.4. Całe badanie trwało 24 godziny, przeprowadzane było w termostatowanym środowisku o temperaturze ciała człowieka 36.6 °C. Jako medium zastosowano wodę destylowaną oraz roztwór SBF. Pozwoliło to na porównanie obydwu profili, a tym samym poznanie kinetyki uwalniania w warunkach zbliżonych do realnego podania leku (roztwór SBF).

Na Rysunku 33 przedstawiono profile uwalniania propranololu z kompozytów PRO@UiO-66-25%HCl, PRO@UiO-67, PRO@MOF-808 oraz PRO@NU-1000. W przypadku wody destylowanej (Rysunek 33A) najefektywniejsze uwalnianie leku zachodzi dla kompozytu PRO@UiO-66-25%HCl, gdyż sięga ono 97 %. Prawie o połowę mniej wydajnie zachodzi uwalnianie leku z PRO@MOF-808 i wynosi ono 41 %. Z pozostałych dwóch kompozytów tj. PRO@UiO-67 oraz PRO@NU-1000 ilości

uwolnionego PRO są bardzo podobne wynoszą kolejno 27 % oraz 23 %. Jednakże, warto podkreślić, że przedstawione wartości wyrażane są w procentach. Dodatkowo, odwołując się do rzeczywistych ilości PRO załadowanego do struktur, kompozyty PRO@UiO-66-25%HCl oraz PRO@MOF-808 cechują się znacznie mniejszymi ilościami substancji aktywnej niż PRO@UiO-67 oraz PRO@NU-1000. Może to świadczyć o efektywniejszym uwalnianiu leku, gdy poziom załadowania struktury metaloorganicznej nie jest wysoki. Wówczas cząsteczka łatwiej i skuteczniej opuszcza strukturę. W każdym z rozpatrywanych przypadków uwalnianie zachodzi stosunkowo szybko, gdyż po około 30 minutach, większa część leku zostaje uwolniona. Obserwujemy ustalenie się plateau po 24 godzinach trwania eksperymentu. W przypadku badania profili uwalniania do SBF, ponownie najwięcej leku uwalnia się z kompozytu o najmniejszym stopniu załadowania PRO@UiO-66-25%HCl. Ilość uwolnionego PRO sięga 95 %, a więc jest nieznacznie mniejsza w porównaniu do uwalniania leku do H₂O. Dla PRO@MOF-808 oraz PRO@NU-1000 obserwujemy znaczny spadek ilości uwolnionego propranololu. Ilości te wynoszą kolejno około 30 % oraz 5 %. Świadczy to o inhibitującym wpływie jonów rozpuszczonych w roztworze SBF na uwalnianie leku ze struktury. Zależność taka może być spowodowana pojawiającymi się oddziaływaniami między jonami Cl⁻, SO₄²⁻, HCO₃⁻, HPO₄²⁻, a szkieletem metaloorganicznym, utrudniającymi uwalnianie leku. Ponad to, dochodzić może do wymiany jonowej między rozpuszczonymi anionami, a lekiem, co również ma inhibitujący wpływ na uwalnianie leku [131], [132], [138]. Odwrotna sytuacja ma miejsce w przypadku uwalniania PRO z kompozytu PRO@UiO-67 do SBF. W tym przypadku obserwujemy bardzo efektywne uwalnianie leku na poziomie 90%. Najprawdopodobniej związane jest to z niestabilnością struktury. Kompozyt PRO@UiO-67 po wprowadzeniu leku zapadł się, tracąc swój krystaliczny charakter. W związku z tym, jony nie inhibitują uwalniania leku, który jest w stanie z większą skutecznością opuścić cząsteczkę [323]. Dodatkowo podkreśla to fakt, iż utrata stabilności struktury nie organiczna jego biomedycznych zastosowań. Wręcz przeciwnie sprzyja uwalnianiu leków, co potwierdza powyższy przykład. Profile uwalniania PRO ze struktur metaloorganicznych do roztworu SBF zachowują stopniowy i powolny charakter. Lek bardzo wolno opuszcza materiał, dzięki czemu omijany jest nagły wyrzut leku (tzw. efekt Bursta) i zachowany zostaje korzystny profil kinetyczny. W przypadku kompozytu PRO@UiO-67 obserwujemy bardzo stopniowe uwalnianie leku do 10 godzin, a nawet 24 godzin. Czyni to wybrany nośnik nie tylko efektywnym i skutecznym, ale przede wszystkim bezpiecznym. W przypadku

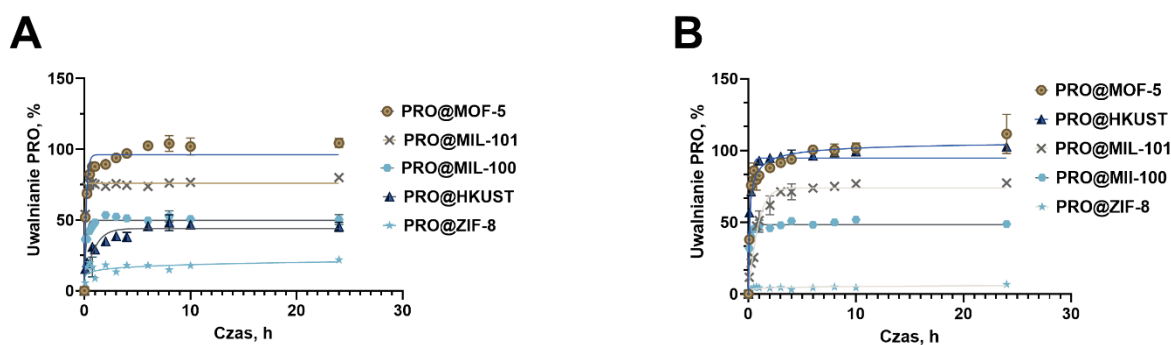
dawkowania antidotum podczas zatrucia 4-MMC, to właśnie stopniowy profil uwalniania jest najbardziej korzystny.



Rysunek 33. Profile uwalniania PRO z kompozytów PRO@Zr-MOF do (A) H₂O; (B) SBF.

Na Rysunku 34 przedstawiono profile uwalniania PRO z materiałów kompozytowych PRO@MOF-5, PRO@MIL-100, PRO@MIL-101, PRO@HKUST-1 oraz PRO@ZIF-8. W tym przypadku wybrane struktury MOF cechowały się różnymi centrami metalicznymi. Zastosowano sieci bazujące na Fe, Zn oraz Cu. Badanie profili uwalniania zostało wykonane analogicznie jak we wcześniej opisanym eksperymencie. W przypadku uwalniania PRO do H₂O, największą efektywnością cechując się kompozyt PRO@MOF-5. Ilość uwolnionego leku wynosi 100 %. Co ciekawe, ten sam kompozyt cechuje się największą efektywnością załadowania leku do struktury. Również bardzo wydajne uwalnianie leku jest zachowane dla PRO@MIL-101 i wynosi około 80%. Kolejno ilości uwolnionego PRO na poziomie 50 % i 45 % są obserwowalne dla kompozytów PRO@MIL-100 oraz PRO@HKUST-1. Najmniejszą wydajnością, sięgającą zaledwie około 6 %, wyróżnia się kompozyt PRO@ZIF-8. Jak więc widzimy, profile uwalniania są różnorodne. Nie obserwujemy tutaj wpływu zmiany części metalicznej na efektywność uwalniania. W przypadku profili uwalniania PRO do SBF (Rysunek 34B) dla kompozytów PRO@MIL-101 oraz PRO@MIL-100 widoczny jest inhibitujący wpływ jonów rozpuszczonych w roztworze na uwalnianie leku z struktury [131], [132]. Ilości uwolnionego PRO do SBF z danych kompozytów są mniejsze i wynoszą kolejno 77 % oraz 48 %. Jak więc widzimy, hamujący efekt jonów nie jest tak duży jak w poprzednio opisanych kompozytach PRO@Zr-MOF. Profil kinetyczny dla PRO@ZIF-8 nie ulegał zmianie, a ilości uwolnionego z kompozytu leku nadal wynoszą około 6 %. Podobna zależność jest widoczna dla PRO@MOF-5, gdzie cały załadowany lek opuszcza cząsteczkę (100 %). Dla PRO@HKUST-1 obserwujemy podobną zależność

jak w przypadku PRO@UiO-67. Następuje zwiększenie efektywności uwalniania propranololu do 100 %. Może mieć to związek z brakiem stabilności kompozytu i zapadaniem się struktury. Ponownie, widzimy, że brak krystalicznego charakteru, nie wpływa na efektywność uwalniania [323]. Dodatkowo wszystkie przebadane kompozyty cechują się powolnym i stopniowym profilem kinetycznym. Uwalnianie leku zachodzi w sposób korzystny i całkowicie bezpieczny, biorąc pod uwagę potencjalne zastosowanie.



Rysunek 34. Profile uwalniania PRO z pozostałych kompozytów PRO@MOF do
(A) H₂O; (B) SBF.

11.2.3. Wnioski

Przeprowadzone badania miały na celu opracowanie systemu opartego o sieć metaloorganicznej jako nośnika antidotum w przypadku ciężkiego przedawkowania mefedronu. W tym celu wytypowano sieci metaloorganiczne oparte o centra Zr, Fe, Zn i Cu, które następnie zsyntezowano i scharakteryzowano. Skupiając się na budowie strukturalnej oraz skutkach zażycia 4-MMC, wybrano związek wykazujący się działaniem antagonistycznym – propranolol, zaklasyfikowany do grupy β -blokerów. Po załadowaniu PRO do struktur metaloorganicznych, poprawność przeprowadzonego procesu i skuteczność załadowania potwierdzono techniką transmisyjnej FTIR oraz spektroskopii μ Ramana (dla Zr-MOF). Poprzez ocenę powierzchni właściwej materiałów MOF przed i po wprowadzeniu leku, zaobserwowano zmniejszenie powierzchni właściwej i objętości porów materiału, co również potwierdziło poprawne wprowadzenie leku do struktury metaloorganicznej. Dodatkowo wykazano utartę krystalicznego charakteru materiałów dla kompozytów PRO@UiO-67 oraz PRO@MIL-100, a także zachowanie ich stabilności dla pozostałych materiałów kompozytowych. Badanie profili uwalniania leku potwierdziło inhibitujący wpływ jonów rozpuszczonych w roztworze SBF na proces opuszczania leku z cząsteczki. Sytuacja taka związana jest

z oddziaływaniami jon – szkielet metaloorganiczny, które wpływają ograniczająco na kinetykę uwalniania. Z jednej strony zmniejsza się ilość uwolnionego ze struktury związku, z drugiej jednak profil uwalniania jest kontrolowany i powolny. Zaobserwowano stopniowe uwalnianie propranololu, co jest szczególnie istotne dla zaproponowanego rozwiązania. Biorąc pod uwagę dawkowanie PRO podczas przedawkowania 4-MMC, bardzo ważnym parametrem jest zachowanie odpowiedniej i kontrolowanej kinetyki uwalniania. Zbyt szybkie uwolnienie, zbyt dużej ilości PRO mogłoby bowiem doprowadzić do niepożądanych skutków, związanych z antagonistycznym działaniem obydwu związków. Kinetyki uwalniania PRO z kompozytów PRO@UiO-67, PRO@MOF-5 oraz PRO@MIL-101 wykazują najbardziej korzystne profile. Co ciekawe, w przypadku tych materiałów kompozytowych nie obserwujemy wspomnianego wcześniej inhibitującego efektu jonów, a ilości uwolnionego leku do roztworu SBF są większe niż w przypadku uwalniania do H₂O. Jest to najprawdopodobniej związane z dużą wrażliwością wspomnianych materiałów na środowisko chemiczne. Struktury te wykazują bowiem niestabilność pod wpływem dłuższego kontaktu z roztworami jonowymi. Niestabilnością cechuje się również HKUST-1, jednak jego profil kinetyczny uwalniania PRO, nie jest aż tak korzystny jak dla wcześniej wymienionych struktur. Zaproponowane rozwiązanie jest więc nietypowym, biorąc pod uwagę bardzo stopniowe i powolne uwalnianie odtrutki, której celem jest zmniejszenie i/lub eliminacja skutków nadużycia mefedronu. Powolne, lecz skuteczne uwalnianie PRO z struktur MOF pozwala na długotrwałe otrzymywanie się odpowiedniej dawki antidotum w krwi. Dodatkowo nie ma konieczności reaplikowania propranololu, gdyż materiały gwarantują długotrwałe działanie leku, ograniczając jego skutki uboczne. Efekt przedawkowania 4-MMC jest eliminowany stopniowo, ale skutecznie. Możliwość doustnego przyjęcia zaproponowanych nośników umożliwia samodzielne przyjęcie odtrutki przez chorego, bez obecności wykwalifikowanego personelu medycznego.

11.3. Walka z „epidemią opioidową” poprzez zastosowanie sieci metaloorganicznych jako nośników naloksonu

Opioidy zaliczane są do jednej z najpowszechniej stosowanych grup substancji. Z jednej strony ich działanie pozwala na uśmierzanie chronicznych bólów u pacjenta w sytuacjach powypadkowych, chorób nowotworowych czy poważnych urazów i kontuzjach, z drugiej

strony są one silnie uzależniającym narkotykiem. Obecnie są stosowane i uznawane bardziej za leki, niż za narkotyki, co wiąże się z ich wzrastającą popularnością. Związki zaliczane do grupy opioidów wykazują bardzo silny potencjał uzależniający. Według danych pochodzących z National Survey on Drug Use and Health z 2018, około 10.3 milion ludzi w wieku od 12 lat i starszych regularnie nadużywa opiatów [324]. Dodatkowo ponad 2 miliony ludzi cierpi na chorobę związaną z uzależnieniem, określaną jako opioid use disorder (OUD) [324]. W związku z powyższym, od początku lat 2000 rozpoczęto walkę z trwającym uzależnieniem od opioidów. Sytuacja ta zyskała miano „epidemii opioidowej”, co odnosi się do gwałtownego wzrostu liczby ludzi uzależnionych od opioidów oraz zgonów z tego powodu i podkreśla powagę sytuacji [325], [326]. Silny potencjał uzależniający opioidów związany jest z ich zdolnością wiązania się do tzw. receptorów μ -opiodowych, zlokalizowanych w mózgu i rdzeniu kręgowym, co bardzo szybko i skutecznie uśmierza ból. Obecne sposoby walki z efektami przedawkowania czy uzależnienia, ograniczają się do podawania związków odwracających wymienione skutki [327]. Jednym z nich jest nalokson (NAL) o strukturze podobnej do struktury morfiny (naturalnego opiodu). Specyfika jego działania związana jest z blokowaniem receptorów μ -opiodowych, co ogranicza możliwość przyłączenia się opioidów, a tym samym eliminuje skutki ich nadużycia. Związek ten jest w stanie przywrócić pacjenta to stanu sprzed przedawkowania, co określa się mianem renarkotyzacji [328]. Ponad to, odwraca najpoważniejszą konsekwencję nadużywania opiodów, dokładniej tzw. depresję oddechową (*Opioid Induced Respiratory Depression, OIRD*) [329]. Choć nalokson jest związkiem skutecznym i bardzo popularnym, posiada on szereg wad. Przede wszystkim, cechuje się krótkim czasem połowicznego rozpadu, wynoszącym od 60 do 90 minut. W związku z tym, konieczne jest częste i regularne dawkowanie naloksonu, gdyż bez tego efekt OIRD może powrócić po około 40 minut [330]. Z drugiej strony podanie zbyt dużej dawki, w zbyt krótkim czasie, może spowodować zaburzenie rytmu serca, nadciśnienie tętnicze, problemy z oddychaniem, a nawet być przyczyną śmierci. Bardzo często wiąże się do z koniecznością podawania związku przez osoby przeszkolone bądź wykwalifikowany personel medyczny. Kolejny problem wiąże się z słabą biodystrybucją związku wynoszącą od 0.9% do 2 % [330]. W związku z tym, choć terapia z zastosowaniem naloksonu jest skuteczną i efektywną, wymaga dopracowania. W związku z tym zaproponowano zastosowanie sieci metaloorganicznych jako nowoczesnych nośników naloksonu. Te wysokoporowate, biozgodne struktury, mogą posłużyć jako nośniki dostarczające NAL podczas

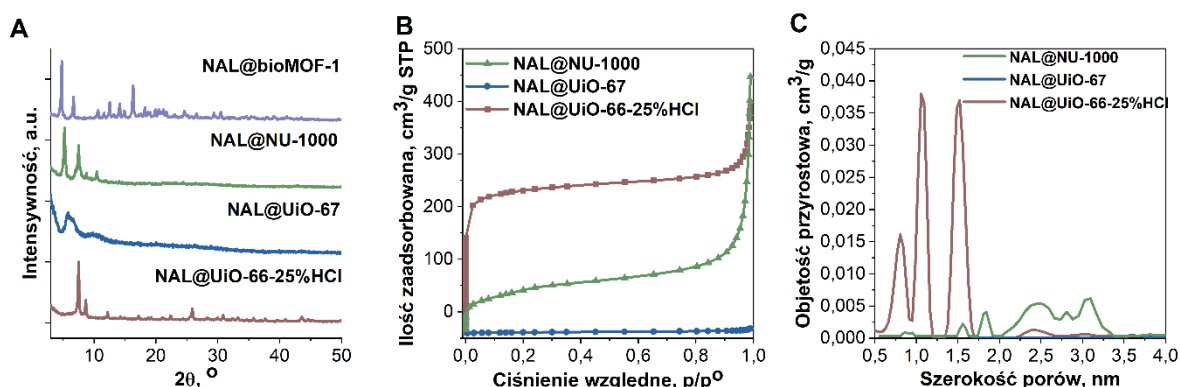
przedawkowania opioidów. Materiały typu MOF cechują się nie tylko wysokimi stopniami załadowania leku, ale również kontrolowanym uwalnianiem związku z struktury. Dzięki tym cechom MOFów jesteśmy w stanie osiągnąć powolne i stopniowe, a przy tym skuteczne dostarczanie antidotum.

W ramach tego zadania badawczego wytypowano cztery sieci metaloorganiczne, trzy z nich oparte na cyrkonowych centrach metalicznych (UiO-66-25%HCl, UiO-67, NU-1000) oraz jedną opartą na cynkowym centrum metalicznym (bioMOF-1). Materiały zostały zsyntezowane w sposób opisany w porozdziale 8.1, a następnie scharakteryzowane, co również szczegółowo opisano w rozdziale 9. Następnie wprowadzono nalokson do struktury sieci metaloorganicznych, a otrzymane kompozyty, określane jako NAL@MOF, zostały poddane charakterystyce technikami PXRD, FTIR, spektroskopii μ Ramana i niskotemperaturowej sorpcji i desorpcji N₂. Przeprowadzono uwalnianie naloksonu do trzech mediów: wody destylowanej, roztworu SBF oraz roztworu symulującego środowisko żołądka (*Simulated Gastric Fluid, SGF*). Wyniki eksperymentu przedstawiono w poniższym rozdziale.

11.3.1. Synteza materiałów kompozytowych typu NAL@MOF oraz ich charakterystyka fizykochemiczna

Załadowanie naloksonu do struktur metaloorganicznych odbywało się tzw. metodą pierwszej wilgotności, która opisana została w podrozdziale 8.3. Efektem procesu było otrzymanie materiałów kompozytowych NAL@MOF, które poddane zostały charakterystyce fizykochemicznej. Dyfraktogramy kompozytów, przedstawione na Rysunku 35A, potwierdziły zachowanie krystalicznej struktury i wysoką stabilność dla materiałów NAL@UiO-66-25%HCl, NAL@NU-1000 oraz NAL@bioMOF-1. Struktura NAL@UiO-67 utraciła swój krystaliczny charakter. Podobna sytuacja miała miejsce w poprzednim badaniu dla kompozytu PRO@UiO-67, co opisane zostało w rozdziale 10.2. Sieć UiO-67 cechuje się niską stabilnością i wysoką wrażliwością na obecność rozpuszczalników. W przypadku izoterm sorpcji N₂ obserwujemy bardzo niskie ich wartości. Jest to z jednej strony potwierdzenie, że nalokson został prawidłowo załadowany w porach materiałów metaloorganicznych, co spowodowało znaczne zmniejszenie dostępnej powierzchni właściwej. Największa wartość izotermi obserwowalna jest dla NAL@UiO-66-25%HCl, co może być związane z wprowadzeniem mniejszej ilości naloksonu do struktury materiału niż w przypadku

NAL@NU-1000, gdzie dostępna powierzchnia znacznie spadła w porównaniu do czystego materiału, cechującego się bardzo wysokimi jej wartościami ($S_{\text{BET}} = 2005.3 \text{ m}^2/\text{g}$, opis w podrozdziale 9.4). Bardzo niska wartość adsorpcji N_2 na izotermie kompozytu NAL@UiO-67, praktycznie równa $0 \text{ cm}^3/\text{g}$, potwierdza zapadnięcie się struktury po wprowadzeniu do niej naloksonu, co wiąże się także z utratą jej krystalicznego charakteru, spowodowanego niską stabilnością materiału. Dokładne wartości powierzchni właściwej BET, Langumira czy objętości i średnicy porów zostały podane w Tabeli 9. Dodatkowo Rysunek 35C przedstawia rozkład porów w wybranych materiałach. Załadowanie naloksonu do kompozytu NAL@bioMOF-1 wynosiło 110 mg NAL na 1 g MOF.



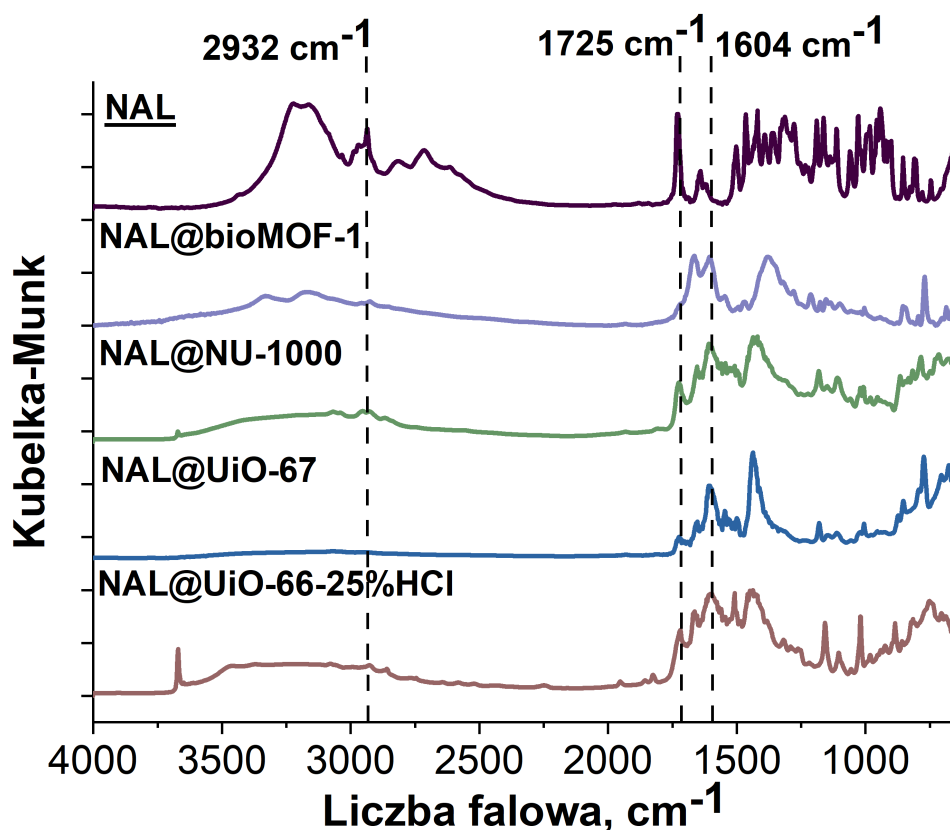
Rysunek 35. (A) Dyfraktogramy XRD; (B) izotermy niskotemperaturowej adsorpcji N_2 ; (C) rozkład rozmiaru porów dla materiałów kompozytowych NAL@MOF.

Tabela 9. Ilości załadowanego NAL, wielkości powierzchni właściwych, objętości i rozmiaru porów materiałów kompozytowych NAL@MOF.

Rodzaj MOFa	Załadowanie NAL, $\text{mg}/\text{g}_{\text{MOF}}$	S_{BET} , m^2/g	S_{L} , m^2/g	V_{DFT} , cm^3/g	D_{BJH} , Nm
NAL@UiO-66-25%HCl	160	892.5	1 286.7	0.4	8.93
NAL@UiO-67	150	7.5	12.6	0.006	7.1
NAL@NU-1000	300	278.1	527.4	0.09	12.9

Celem potwierdzenia obecności naloksonu w materiałach kompozytowych, a tym samym prawidłowości przebiegu procesu załadowania, wykonano widma DRIFT czystego związku NAL oraz materiałów NAL@MOF. Zakładając możliwość osadzenia się naloksonu na powierzchni materiałów, ze względu na duży rozmiar cząsteczki związku, widmo

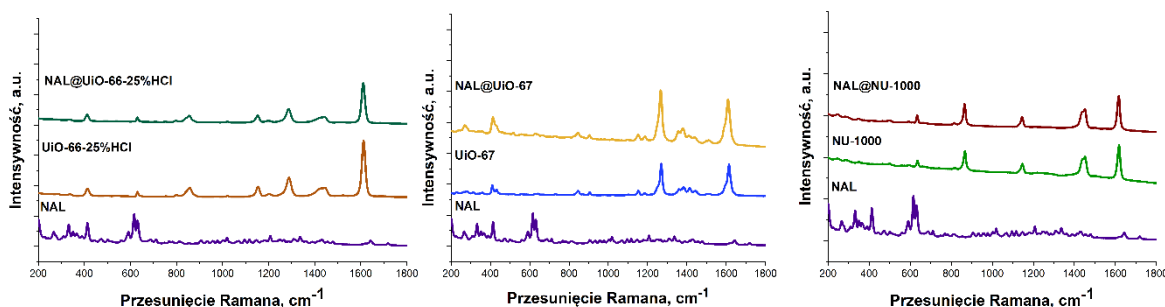
w podczerwieni zostało wykonane techniką DRIFT. W przypadku naloksonu obserwujemy kilka charakterystycznych pasm na widmie. Jedno z nich pochodzi od grupy C-O-C i widoczne jest przy liczbie falowej wynoszącej 1392 cm^{-1} [331], [332]. Drganie związane z pierścieniem benzenu naloksonu widoczne jest jako pasmo przy 1466 cm^{-1} [332]. Natomiast pasma pochodzące od drgań C=C oraz C=O obserwowalne są przy 1604 cm^{-1} oraz 1725 cm^{-1} [332]. Ponad to, za charakterystyczne dla cząsteczki związku uznać możemy drganie przy 2932 cm^{-1} związane z obecnością grupy N-H [332]. Pasma przy liczbie falowej równej 3421 cm^{-1} związane jest z grupą -OH pochodzącej od zaadsorbowanej wody. W każdym z badań materiałów kompozytowych tj. NAL@UiO-66-25%HCl, NAL@UiO-67, NAL@NU-1000 oraz NAL@bioMOF-1 widoczne jest, wymienione wcześniej pasmo, typowe dla NAL, przy 1604 cm^{-1} , związane z drganiami C=C. We wszystkich materiałach poza NAL@bioMOF-1 obserwujemy również sąsiadujące pasmo, przy liczbie falowej 1725 cm^{-1} związane z drganiem C=O [332]. Dla kompozytu NAL@bioMOF-1 widoczne jest natomiast dodatkowe pasmo, pochodzące od pierścienia benzenu w cząsteczce naloksonu, występujące przy 1466 cm^{-1} [332]. Pasma to nie jest obserwowalne w żadnym innym kompozycie. W przypadku pasma przy 2932 cm^{-1} , jest ono widoczne na widmach wszystkich kompozytów, poza NAL@UiO-67 [332]. Na podstawie analizy DRIFT stwierdzono obecność naloksonu w wszystkich wymienionych materiałach kompozytowych.



Rysunek 36. Widma DRIFT dla kompozytów NAL@MOF

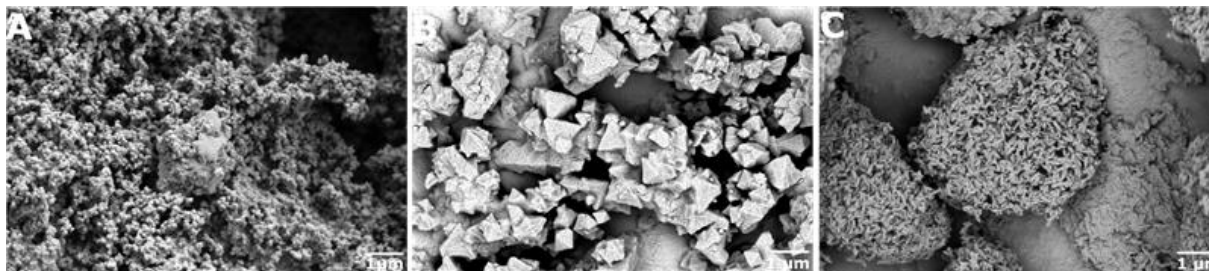
Spektroskopia Ramana została zastosowana jako metoda komplementarna, mająca podkreślić prawidłowe załadowanie antidotum do sieci metaloorganicznych. Analizując widma Ramana czystego nalokosnu, możemy zaobserwować kilka charakterystycznych pasm. Obserwujemy pasmo przy 270 cm^{-1} związane z drganiami szkieletowymi struktury morfiny [333]. Widoczne są również pasma przy 520 cm^{-1} oraz 592 cm^{-1} pozwalające na bezpośrednią identyfikację naloksonu [333]. Kolejne pasma, występujące kolejno w okolicach 770 cm^{-1} oraz 818 cm^{-1} związane są z drganiami zginającymi poza fazę wiązania C=O oraz z drganiem zginającym CH w pierścieniu [333]. Dodatkowo występują pasma μ Ramana kolejno przy 1021 cm^{-1} , 1353 cm^{-1} oraz 1643 cm^{-1} odpowiadające za drgania kołyszące $-\text{CH}_2$, symetryczne drgania deformacyjne $-\text{CH}_2$ oraz drgania rozciągające C=C w pierścieniu [333]. Na widmach materiałów kompozytowych widoczne są wspomniane powyżej pasma, co podkreśla obecność NAL w sieciach MOF. Dokładniej na widmie NAL@UiO-67 widoczne są pasma przy 270 cm^{-1} , 520 cm^{-1} oraz 1353 cm^{-1} , pochodzące od naloksonu. Z kolei na widmie NAL@NU-1000 można zidentyfikować dwa pasm: jedno przy 592 cm^{-1} , drugie natomiast przy 818 cm^{-1} . Na widmie NAL@UiO-66-25%HCl brak pasm pochodzących

od wprowadzonego leku. W tym przypadku, zarówno pasma od naloksonu, jak i czystego MOFa nakładają się na siebie, co uniemożliwia analizę i bezpośrednie wykazanie obecności leku w strukturze sieci metaloorganicznej za pomocą zastosowanej metody.



Rysunek 37. Widma μ Ramana dla materiałów kompozytowych NAL@MOF.

Kompozyty oparte o sieć UiO-66-25%HCl oraz NU-1000 charakteryzują się rozmiarem nanometrycznym. W przypadku NAL@NU-1000 materiał ma postać drobnych pałeczek o wyraźnym kształcie, skumulowanym w zwartym nasypie. Materiał ma jednak niejednorodny charakter. Natomiast dla NAL@UiO-66-25%HCl zachowany zostaje rozmiar nano, jednak kształt jest bardziej kulisty i jednorodny. Kompozyt oparty o strukturę UiO-67 cechuje się rozmiarem mikrometrycznym, w okolicach 1 μ m. Materiał na swojej powierzchni posiada drobny, słabo widoczny nalot. Może to świadczyć o obecności NAL zaadsorbowanego na materiale.

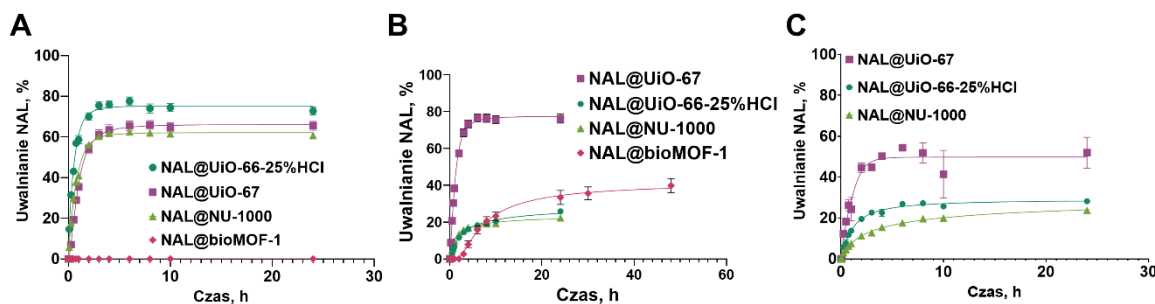


Rysunek 38. Mikrofotografie SEM wykonane dla (A) NAL@UiO-66-25%HCl; (B) NAL@UiO-67; (C) NAL@NU-1000.

11.3.2. Profile uwalniania naloksonu z materiałów kompozytowych NAL@MOF

W eksperymencie poddano badaniu cztery kompozyty z naloksonem oparte o sieci metaloorganiczne. Profile uwalniania dla wszystkich czterech kompozytów zostały wykonane do dwóch mediów: wody destylowanej oraz roztworu SBF. Dodatkowo przebadano kinetykę uwalniania Zr-MOF do roztworu SGF, który symulować miał środowisko panujące w żołądku. Kinetyka uwalniania NAL z materiałów

kompozytowych do środowiska H_2O wskazuje na stopniowe i powolne uwalnianie substancji. Lek uwalnia się do 10 godzin, po czym osiągnięte zostaje plateau. Największą efektywnością odznacza się kompozyt $NAL@UiO-66-25\%HCl$, z którego uwolnione zostało około 78% naloksonu. Niewiele mniejszą skutecznością, wynoszącą 65 % i 60 % cechują się kompozyty, kolejno $NAL@UiO-67$ oraz $NAL@NU-1000$. Całkowita inhibicja jest obserwowalna dla kompozytu $NAL@bioMOF-1$. Lek nie uwalnia się do środowiska wodnego, co może być spowodowane silnymi oddziaływaniami występującymi między strukturą $bioMOF-1$, a naloksonem. Elementem budującym ten typ sieci metaloorganicznej jest adenina, która może dodatkowo wiązać nalokson, ograniczając możliwości jego uwolnienia ze struktury. W przypadku profili uwalniania NAL do roztworu SBF obserwujemy zmniejszenie efektywności uwalniania związku z kompozytów $NAL@UiO-66-25\%HCl$ do około 30 % oraz $NAL@NU-1000$ do około 20 %. Zahamowanie procesu uwalniania naloksonu ma związek z inhibitującym wpływem jonów rozpuszczonych w roztworze, co zostało wcześniej zaobserwowane dla 5-FU, α -CHC oraz PRO i opisane w poprzednich podrozdziałach [308]. Jony wchodzą w interakcję z szkieletem sieci MOF, a tym samym utrudniają opuszczenie struktury przez cząsteczkę [308]. Odwrotna sytuacja ma miejsce w przypadku kinetyki uwalniania NAL z $NAL@UiO-67$ oraz $NAL@bioMOF-1$. Może mieć to związek z degradacją struktury w jonowych rozpuszczalnikach, a tym samym brakiem chemicznej stabilności wymienionych struktur [131], [149], [193]. Obserwujemy uwolnienie około 76 % NAL z kompozytu opartego na sieci $UiO-67$ oraz 40 % z kompozytu opartego na szkielecie $bioMOF-1$. Kinetyki uwalniania NAL do roztworu SGF, w przypadku $NAL@UiO-66-25\%HCl$ oraz $NAL@NU-1000$ są dość podobne do kinetyk uwalniania w roztworze SBF. Uwalnianie naloksonu osiąga kolejno 28 % oraz 24 %. Natomiast w przypadku kompozytu $NAL@UiO-67$ obserwujemy spadek uwolnionej ilości naloksonu do 48 %. Może mieć to związek z bardzo bogatą matrycą roztworu SGF, zawierającą białka pochodzące z mleka [309]. Duża ilość zarówno jonów, jak i dodatkowych rozpuszczonych substancji może wpływać na zmniejszenie wydajności procesu [309]. Dodatkowo skomplikowana procedura przygotowania próbki do pomiaru, polegająca na odseparowaniu roztworu od leku, poprzez podgrzewanie w wysokiej temperaturze, wirowanie i filtrację, mogła mieć wpływ na częściową degradację leku, a co za tym idzie powodować zmniejszenie wykrytej ilości naloksonu. Opisane zależności zostały przedstawione na rysunku poniżej (Rysunek 39).



Rysunek 39. Profile uwalniania NAL z kompozytów NAL@MOF do (A) H₂O; (B) SBF; (C) SGF.

11.3.3. Wnioski

Przeprowadzone doświadczenie potwierdziło możliwość zastosowania sieci metaloorganicznych jako potencjalnych nośników naloksonu, podanych podczas przedawkowania opioidów. Skutecznie wprowadzono nalokson do struktury MOFów opartych na cyrkonie: UiO-66-25%HCl, UiO-67 oraz NU-1000, a także do struktury opartej na cynku: bioMOF-1. Załadowanie NAL przeprowadzono metodą pierwszej wilgotności, a jego efektywność została potwierdzona z użyciem spektroskopii w podczerwieni oraz spektroskopii μ Ramana. Dodatkowo zaobserwowano zmniejszenie powierzchni właściwej BET dla materiałów po wprowadzeniu naloksonu do struktury. Badanie proszkowej dyfrakcji promieni rentgenowskich wykazało utratę krystalicznego charakteru kompozytu NAL@UiO-67. Profile kinetyczne uwalniania NAL wykazują powolny i stopniowy charakter. Lek opuszcza cząsteczkę w sposób kontrolowany, nie wykazując nagłego wyrzutu leku, znanego pod nazwą efektu Bursta. W przypadku kompozytu NAL@UiO-67 uwalnianie do roztworu SBF jest bardziej wydajne. Dodatkowo nie obserwujemy inhibitującego wpływu rozpuszczonych jonów na kinetykę uwalniania, co ma miejsce w przypadku kompozytów NAL@UiO-66-25%HCl oraz NAL@NU-1000. Zahamowanie uwalniania dla każdego z kompozytów jest obserwowalne w przypadku roztworu SGF, co związane może być z bogatą matrycą płynu, a także możliwością częściowej degradacji leku, podczas procesu przygotowania próbki do badania stężenia naloksonu metodą HPLC. W przypadku NAL@bioMOF-1 widoczna jest ciekawa zależność. Uwalniania następują wyłącznie dla roztworu SBF, co może mieć związek z degradacją struktury w jonowym środowisku roztworu. Uwalnianie wykazuje przedłużony charakter i trwa do 48 godzin. Jak wykazano, zastosowanie sieci metaloorganicznych jako nośników naloksonu wydaje się dobrym

i przyszłościowym rozwiązaniem. Eliminuje bowiem problem z krótkim czasem działania, zapewniając przedłużone, a przy tym w pełni efektywne uwalnianie. Pozwala to na zapewnienie odpowiedniej do działania dawki naloksonu, ograniczając konieczność częstego i regularnego dawkowania. Ponad to, nie jest konieczny wykwalifikowany personel medyczny, gdyż lek uwalnia się z kompozytów przez około 6 godzin po jednorazowym podaniu sposobem iniekcji dożylniej. Sieci metaloorganiczne rozwiązują również problem ze słabą biodystrybucją naloksonu. Zaproponowane rozwiązanie wydaje się praktyczne i przyszłościowe, gdyż skupia się na eliminacji występujących obecnie ograniczeń w terapii naloksonem.

11.4. Nowoczesne nośniki flumazenilu oparte o sieci metaloorganiczne odwracające skutki przedawkowania benzodiazepin

Benzodiazepiny (BZD) są grupą substancji psychoaktywnych, stosowanych podczas bezsenności, stanów lękowych, a nawet depresji. Wykazują działanie przeciwlękowe, przeciwdragawkowe i uspokajające. Ze względu na wzrost liczby ludzi cierpiących na zaburzenia psychiczne, benzodiazepiny są jedną z najczęściej przepisywanych grup leków, zarówno w Polsce, jak i na świecie. Pierwszą substancję z tej grupy zarejestrowano w 1960 roku i był to chlorodizepoksyd [334]. Specyfika działania BZD polega na hiperpolaryzacji kanału chlorkowego, wskutek zwiększania częstotliwości jego otwierania, podczas obecności kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Związki te oddziałują bowiem na receptory GABA_A, regulując poziom wspomnianego kwasu. Benzodiazepiny wykazują bezpieczny profil działania, jednakże ich długotrwałe stosowanie nie jest wskazane. Choć skuteczność stosowania BZD jest bardzo wysoka, wykazują one silne działanie uzależniające, co jest głównym etapem limitującym terapię długotrwałą. Skutkami ubocznymi stosowania benzodiazepin jest niezdolność do prowadzenia pojazdów, a nawet zaburzenie funkcji poznawczych czy demencja. Ponad to, bardzo długi czas połowicznego rozpadu BZD, wynoszący nawet od 20 do 80 h, w przypadku diazepamu, niewłaściwe dawkowanie leków i długotrwałe terapie, sprzyjają wzrostowi uzależnień, szczególnie wśród ludzi młodych [334]. Już od 2014 roku obserwuje się, nie tylko wzrost liczby ludzi uzależnionych, ale także wzrost nielegalnego stosowania BZD. Jednym z sposobów radzenia sobie z rosnącym nadużyciem leków jest podawanie związków odwracających skutek przedawkowania benzodiazepin.

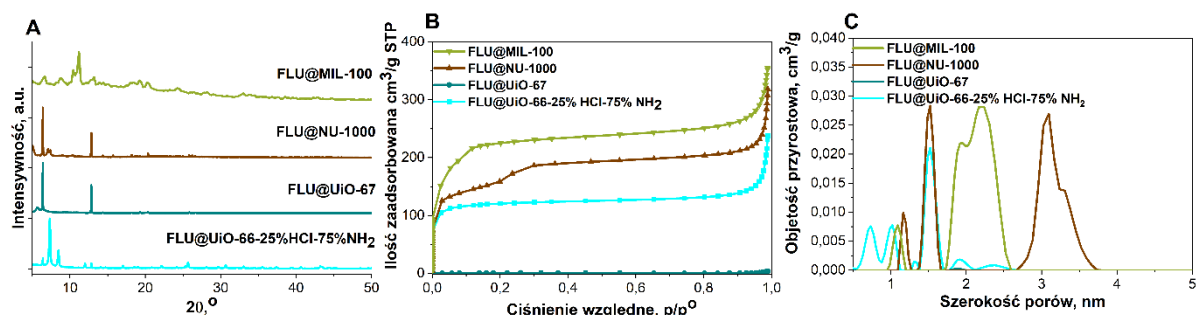
Przykładowym związkiem tego typu jest flumazenil (FLU) [335]. Flumazenil z chemicznego punktu widzenia jest 1,4-imidazobenzodiazpiną, działającą jako antagonistą receptorów benzodiazepinowych. Związek ten odwraca skutki przedawkowania BZD poprzez blokowanie miejsca aktywnego na receptorach GABA_A, co uniemożliwia przyłączenie się BZD, a co za tym idzie hamuje ich działanie. Stosowany jest również podczas wybudzenia pacjentów z stanu uśpienia pooperacyjnego [335], [336]. Choć stosowanie flumazenilu odwraca skutki nadużycia czy przedawkowania benzodiazepin, jego podawanie jest skomplikowane i nadal nie w pełni opracowane [336]. Zarejestrowano ataki paniki u pacjentów zarówno podczas podawania większych dawek (1 mg) w krótkim czasie, jak i dłuższego podawania mniejszych dawek (0.4-0.5 mg) [337]. Badania potwierdzają jednak większą skuteczność podawania mniejszych dawek flumaznielu w ciągłej infuzji. Takie podejście może ograniczyć napady paniki oraz towarzyszące reakcje odstawienia. W związku z powyższym powolne i kontrolowane uwalnianie FLU ma kluczowe znaczenie, głównie w kontekście bezpieczeństwa pacjenta [337].

Biorąc pod uwagę duże ograniczenia jakie daje tradycyjna terapia flumazenilem, w niniejszej pracy zaproponowano zastosowanie sieci metaloorganicznych jako nośników flumazenilu. Terapia bazującą na materiałach typu MOF na zagwarantować powolne i stopniowe dostarczenie antidotum podczas przedawkowania benzodiazepin, czy w czasie łagodzenia skutków odstawienia. W pracy przebadano cztery typy sieci metaloorganicznych: UiO-66-25%HCl-75%NH₂, UiO-67, NU-1000 oraz MIL-100. Materiały zostały zsyntezowane i scharakteryzowane metodami opisanymi w Rozdziale 9 i Rozdziale 10. Kolejnym krokiem było sporządzenie materiałów kompozytowych FLU@MOF, ich charakterystyka metodami fizykochemicznymi, a następnie przebadanie profili uwalniania związków do trzech środowisk: wody destylowanej, roztworu SBF, a także płynu Ringera o pH = 6, który symulować miał środowisko występujące w żołądku człowieka. Wyniki przeprowadzonych badań zostały opisane w dalszej części rozdziału.

11.4.1. Synteza materiałów kompozytowych typu FLU@MOF oraz ich charakterystyka fizykochemiczna

Proces załadunku flumazenilu odbywała się zgodnie z procedurą opisaną w rozdziale 8.3.

W tym przypadku, podobnie jak podczas wprowadzania cząsteczki naloksonu w strukturę sieci metaloorganicznych, zastosowano tzw. metodę pierwszej wilgotności. Rzeczywiste ilości wprowadzonego leku, podane w mg związku na 1 g sieci MOF zostały podane w Tabeli 10. Po dokładnym osuszeniu materiałów kompozytowych, określanych jako FLU@MOF, dokonano ich charakterystyki fizykochemicznej. Poza poznaniem właściwości materiału, oceniono efektywność procesu wprowadzania leku. W tym celu zastosowano następujące techniki: PXRD, FTIR, spektroskopię μ Ramana oraz mikrofotografię SEM. Badaniu poddano cztery materiały kompozytowe: FLU@UiO-66-25%HCl-75%NH₂, FLU@UiO-67, FLU@NU-1000 oraz FLU@MIL-100. Przedstawione na Rysunku 40 dyfraktogramy materiałów kompozytowych podkreślają dużą krystaliczność materiałów FLU@UiO-66-25%HCl-75%NH₂, FLU@UiO-67 oraz FLU@NU-1000. Potwierdza to zachowanie stabilności struktury po wprowadzeniu flumazenilu. Materiał FLU@MIL-100 jest znacznie mniej krystaliczny, jednak nie ma on charakteru amorficznego. Możemy przypuszczać, że struktura mogła zostać naruszona poprzez kontakt z *N,N*-dimetylosulfotlenkiem (DMSO), w którym rozpuszczono flumazenil podczas procesu wprowadzania leku. Analiza powierzchni właściwej za pomocą niskotemperaturowej izotermii sorpcji N₂, a tym samym powierzchni BET dała nam informację o wartościach powierzchni właściwych materiałów kompozytowych FLU@MOF. Ponad to, zmniejszenie wartości powierzchni świadczy o prawidłowym wprowadzeniu leku. W Tabeli 10 zestawiono charakterystykę próbek dotyczącą rzeczywistych ilości załadowanego FLU, wartości powierzchni właściwej BET oraz Langumira, a także objętości porów i ich rozmiaru. Obserwujemy znaczne zmniejszenie powierzchni właściwej BET. Największa powierzchnia właściwa obserwowana jest dla kompozytu FLU@MIL-100 i wynosi ona $S_{\text{BET}} = 710.12 \text{ m}^2/\text{g}$. Struktura krystaliczna materiału nie uległa zapadnięciu, jak to miało miejsce w przypadku FLU@UiO-67, którego powierzchnia właściwa po załadowaniu lekiem wynosiła $3.55 \text{ m}^2/\text{g}$. W przypadku dwóch pozostałych materiałów tj. FLU@UiO-66-25%HCl-75%NH₂ oraz FLU@NU-100 wartości powierzchni BET są równe kolejno $370.12 \text{ m}^2/\text{g}$ oraz $571.53 \text{ m}^2/\text{g}$. W każdym przypadku dochodzi do zmniejszenia powierzchni właściwej, co podkreśla prawidłowe i efektywne wprowadzenie flumazenilu do struktury MOFów.



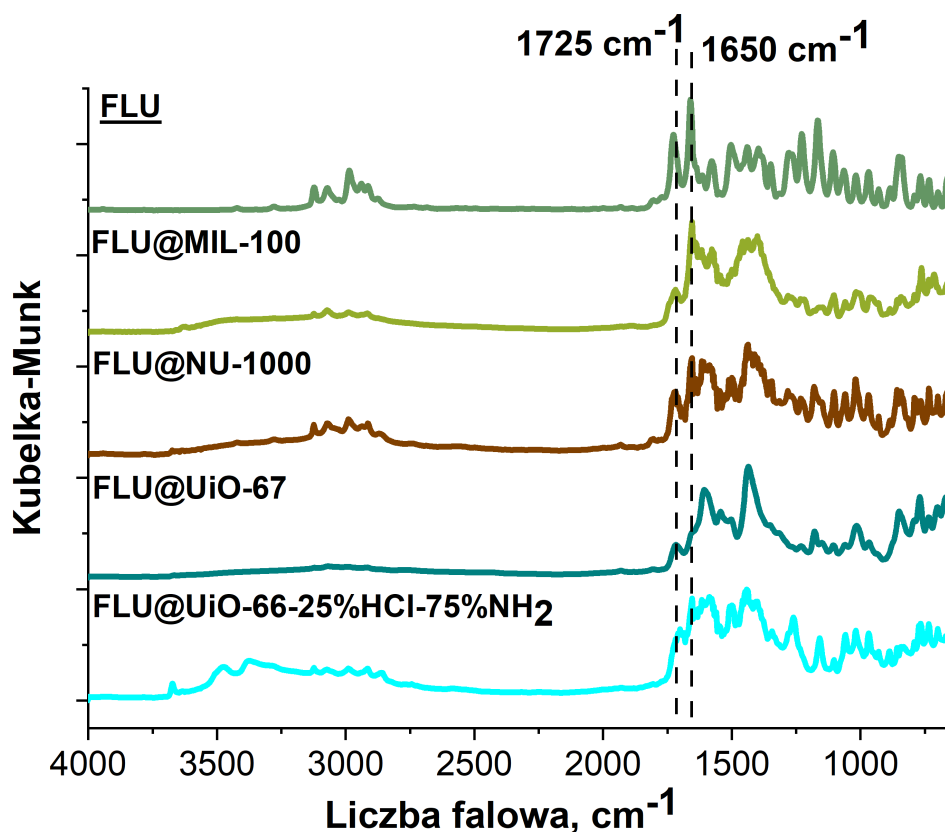
Rysunek 40. (A) Dyfraktogramy XRD; (B) izotermy niskotemperaturowej adsorpcji N₂; (C) rozkład rozmiaru porów dla materiałów kompozytowych FLU@MOF.

Tabela 10. Ilości załadowanego FLU, wielkości powierzchni właściwych, objętości i rozmiaru porów materiałów kompozytowych FLU@MOF.

Rodzaj MOFa	Załadowanie FLU, mg/gMOF	S _{BET} , m ² /g	S _L , m ² /g	V _{DFT} , cm ³ /g	D _{BJH} , nm
FLU@UiO-66- 25%HCl- 75%NH₂	120	370.17	547.05	0.19	13.99
FLU@UiO-67	160	3.55	3.51	0.0012	17.63
FLU@NU-1000	320	571.53	841.74	0.29	4.57
FLU@MIL-100	120	710.12	1039.52	0.38	6.82

Koleją metodą pozwalającą na identyfikację flumazenilu w materiałach kompozytowych jest spektroskopia FTIR. W przeprowadzonym eksperymencie posłużono się metodą DRIFT. Na widmie czystego leku zidentyfikowano kilka charakterystycznych pasm. Przykładowo pasma w zakresie 950 – 1050 cm⁻¹ związane są z drganiami wiązania C-F występującego w cząsteczce flumazenilu. Natomiast wiązanie C-N pochodzące od grupy amidowej występuje jako pasmo przy liczbie falowej równej 1392 cm⁻¹ [338]. Dodatkowo pasmo przy 1581 cm⁻¹ odpowiada za drgania rozciągające C-H pierścienia aromatycznego [339]. Z kolei pasma występujące przy 1650 cm⁻¹ i 1725 cm⁻¹, są odpowiedzialne za drganie C=O, kolejno dla, grupy karbonylowej (drganie rozciągające) oraz grupy estrowej [338], [339]. Drganie rozciągające C=C pierścienia aromatycznego występuje w postaci pasma przy 3133 cm⁻¹ [339]. Obecność, dwóch wspomnianych wyżej pasm, dokładniej przy liczbach falowych wynoszących 1650 cm⁻¹ i 1725 cm⁻¹, jest dobrym potwierdzeniem obecności FLU w materiałach kompozytowych. Pasma te są obecne w każdym z materiałów FLU@MOF, jednakże pierwsze w nich jest bardzo słabo widoczne w przypadku FLU@UiO-67. Na widmie kompozytu FLU@UiO-67 nie

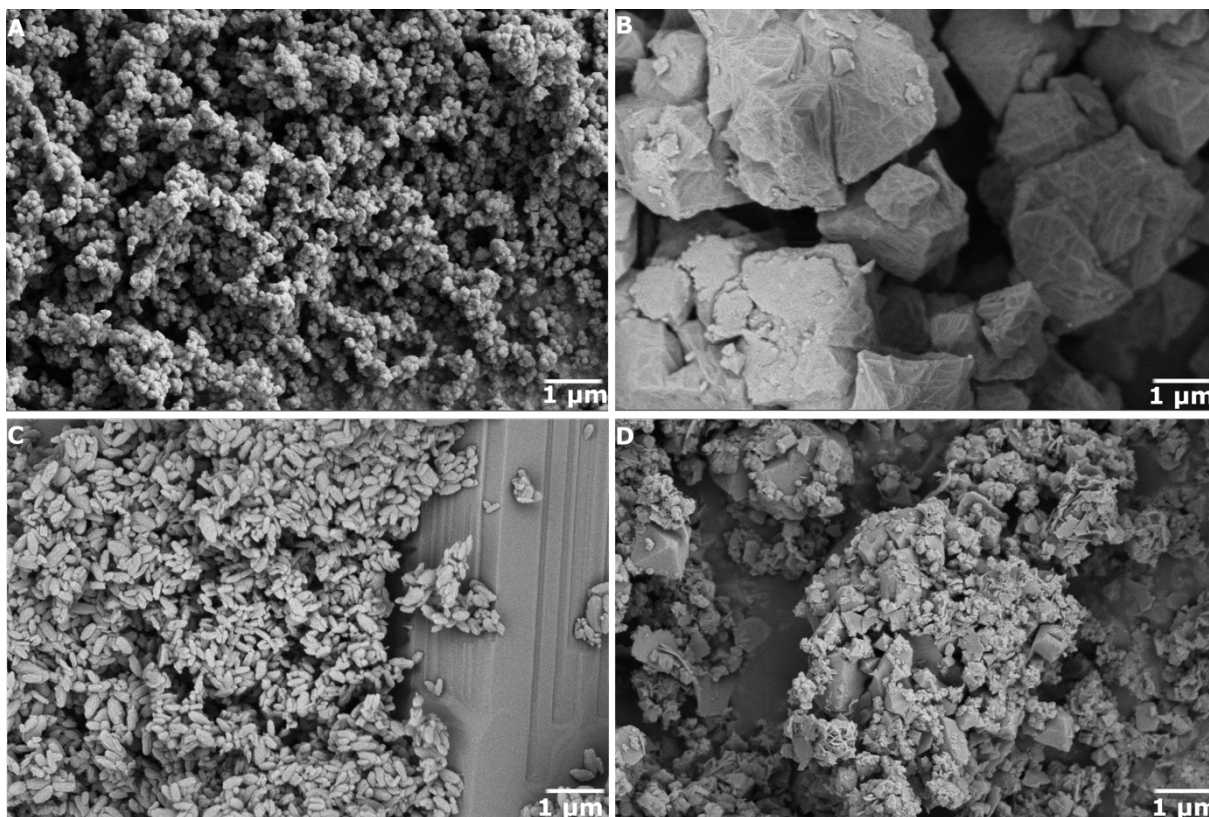
zeobserwowano również obecności pasma przy 3133 cm^{-1} . Ponadto pasmo przy 1581 cm^{-1} , pochodzące do cząsteczki FLU, wyraźnie widoczne jest w materiałach FLU@UiO-67, FLU@NU-1000 oraz FLU@MIL-100. Nie zaobserwowano jego obecności dla FLU@UiO-66-25%HCl-75%NH₂.



Rysunek 41. Widma DRIFT dla kompozytów FLU@MOF.

Mikrofotografie SEM materiałów kompozytowych zostały przedstawione na rysunku poniżej (Rysunek 42). Najmniejszym rozmiarem cząstek charakteryzują się materiały FLU@UiO-66-25%HCl-75%NH₂ oraz FLU@NU-1000 (Rysunek 42A,D). Są one rozmiaru nanometrycznego, a ich powierzchnie są jednorodne. Pierwszy z wymienionych kompozytów cechuje się bardziej kulistym i dość dobrze zdefiniowanym kształtem. Natomiast FLU@NU-1000 posiada pałeczkowaty, bardzo dobrze zdefiniowany kształt. Powierzchnia FLU@UiO-67 (Rysunek 42B) również jest jednorodna. Rozmiar kryształów określić możemy jako mikrometryczny. Na jego powierzchni widoczny jest miejscowy nalot. Być może są to cząsteczki wprowadzonego leku, które zaadsorbowały się na zewnętrznej powierzchni sieci metaloorganicznej. Kompozyt FLU@MIL-1000 (Rysunek 42D) wykazuje wysoki stopień niejednorodności powierzchni. Widoczne są zarówno kryształy o kształcie piramid i wyraźnych krawędziach, jak i mniejsze ziarna

o nieregularnym kształcie, występujące w formie nalotu. FLU@MIL-100 charakteryzuje się mniejszym rozmiarem niż FLU@UiO-67, choć jest bardziej niejednorodny. Materiały są zróżnicowane pod względem morfologii i topologii powierzchni.



Rysunek 42. Mikrofotografie SEM wykonane dla
(A) FLU@UiO-66-25%HCl-75%NH₂; (B) NAL@UiO-67; (C) NAL@NU-1000;
(D) FLU@MIL-100.

11.4.2. Profile uwalniania flumazenilu z materiałów kompozytowych FLU@MOF

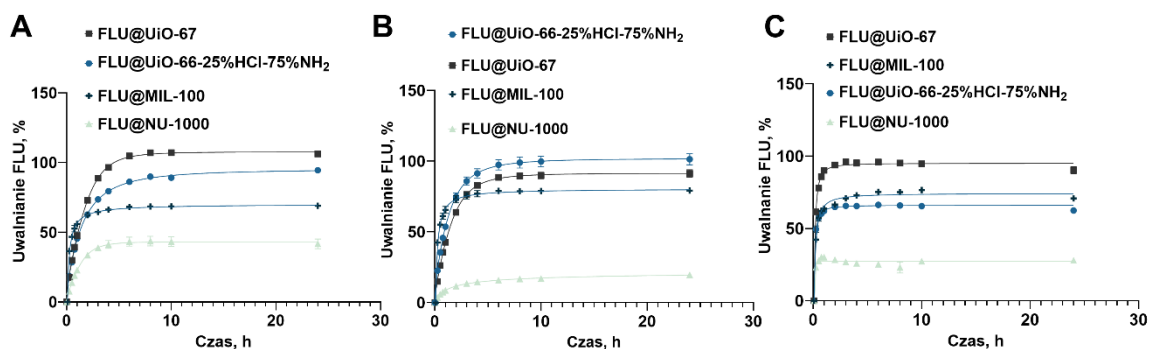
Badanie profili uwalniania zostało przeprowadzone stosując trzy media: wodę destylowaną, roztwór SBF oraz płyn Ringera, który symulować miał środowisko panujące w żołądku. Pomiędzy mediami występują istotne różnice, dokładniej roztwór SBF jest wzbogacony w jony, natomiast płyn Ringera posiada lekko kwaśne pH, wynoszące dokładnie 6. Dzięki temu, możliwa jest obserwacja różnic występujących pomiędzy kinetykami uwalniania zależnymi od jonowych środowisk czy wartości pH. Uwalnianie FLU do H₂O zachodzi stopniowo i trwa do około 6 godzin w przypadku FLU@UiO-67, FLU@NU-1000, FLU@MIL-1000 i do około 8 godzin dla FLU@UiO-66-25%HCl-75%NH₂. Po tych czasach obserwujemy przejście krzywej

w tzw. platou. Jeśli chodzi o ilości uwolnionego związku, podane w procentach masowych (wt. %), widoczne są znaczne różnice w zależności od kompozytu. Największą efektywnością cechuje się FLU@UiO-67 z którego uwalniane zostaje 100 % leku. Niewiele mniejsza wydajność na poziomie 95 %, widoczna jest dla FLU@UiO-66-25%HCl-75%NH₂. Uwolnienie najmniejszej ilości FLU jest odnotowywane dla FLU@NU-1000. Wynosi ono około 42 %. Mniejsza wydajności uwalniania związku z struktury NU-1000 może być związana z bardzo rozbudowaną strukturą sieci. Może to powodować większe ilości bądź silniejsze interakcje lek – struktura MOF. Z kompozytu FLU@MIL-100 uwolniło się około 69 %. W każdym z przypadków uwalnianie jest efektywne, a nośniki zachowują wysoką wydajność. Kinetyki uwalniania do roztworu SBF różnią się od tych opisanych powyżej. Po pierwsze obserwujemy wydłużenie stopniowego uwalniania FLU do około 8 – 10 godzin. Po drugie w przypadku kompozytów FLU@UiO-66-25%HCl-75%NH₂ oraz FLU@MIL-100 wzrasta ilość uwolnionego leku do, kolejno: 100 % oraz 79 %. Czyni to pierwszy z wymienionych kompozytów najbardziej efektywnym. Być może dochodzi do oddziaływania jonów rozpuszczonych w roztworze z grupami -NH₂ występującymi na powierzchni struktury. Powoduje to zmniejszenie interakcji między lekiem, a szkieletem, na rzecz interakcji grupy aminowej z jonami, co sprzyja opuszczaniu leku z cząsteczki. Dla pozostałych dwóch materiałów: FLU@UiO-67 oraz FLU@NU-1000 obserwowany jest spadek wydajności. Dla kompozytu FLU@UiO-67 jest on niewielki, a uwalnianie nadal utrzymuje się na bardzo wysokim poziomie 91 %, co czyni go drugim pod względem efektywności uwalniania nośnikiem. Odmienna sytuacja ma miejsce dla FLU@NU-1000, w tym przypadku, widoczny jest inhibujący wpływ jonów rozpuszczonych w roztworze. Duża ilość jonów, takich jak: Cl⁻, SO₄²⁻, HCO₃⁻, HPO₄²⁻, powoduje powstanie dodatkowych interakcji między szkieletem MOFa, a jonami [308], [309]. Utrudnia to opuszczenie leku z cząsteczki i wywiera hamujący wpływ na kinetykę. Z tego powodu wydajność uwalniania FLU spada o ponad połowę i wynosi około 19 %. Bardzo ciekawe i nietypowe zależności zaobserwowano dla kinetyk uwalniania FLU do roztworu Ringera. W każdym przypadku, poza FLU@NU-1000, obserwujemy widoczny spadek ilości leku uwolnionych z kompozytów. W przypadku FLU@UiO-67 oraz FLU@MIL-100 spadek ten jest niewielki. Może być to związane z niską odpornością wspomnianych materiałów na obecność kwasów [323]. Dany roztwór posiada lekko kwaśne pH na poziomie 6 oraz zawiera dodatkowo rozpuszczone jony. Połączenie inhibującego wpływu jonów z kwaśnym środowiskiem, mogącym

przyczynić się do częściowej degradacji struktury, co powoduje, że nie obserwujemy widocznej tendencji i konkretnych zależności [131]. Spadek uwolnionej ilości jest nieznaczny, a uwalnianie nadal zachowuje przedłużony i kontrolowany charakter. Ilości uwolnionego leku wynoszą kolejno 90 % oraz 76 % odpowiednio dla FLU@UiO-67 oraz FLU@MIL-100. Roztwór Ringera posiada mniejszą osmolarność niż czysta woda, co może być przyczyną uwolnienia znacznie mniejszej ilości FLU z kompozytu FLU@UiO-66-25%HCl-75%NH₂. Ilość uwolnionego leku spada do 62 %. Może być to spowodowane pojawiającymi się oddziaływaniami π - π pomiędzy siecią MOFa, dokładniej grupami -NH₂ występującymi na powierzchni, a rozpuszczonymi jonami oraz rozpuszczonym kwasem solnym. Ponad to występujące oddziaływania elektrostatyczne będą przyczyniać się do inhibicji procesu uwalniania flumazenilu. Grupa aminowa może wchodzić w interakcje z rozpuszczonym kwasem solnym, przyciągać elektron, a w konsekwencji wywierać wpływ na silniejszą adsorpcję leku w strukturze MOF, co ograniczy możliwość jego uwalniania do środowiska. Przeciwna sytuacja występuje dla kompozytu FLU@NU-1000. Tutaj obserwujemy wzrost wydajności uwalniania FLU w porównaniu do wydajności uwalniania dla roztworu SBF. Jednak porównując profile uwalniania FLU z danego kompozytu do H₂O, nadal proces jest mniej efektywny. W tym przypadku powstające oddziaływania elektrostatyczne występują między strukturą MOF, a rozpuszczonymi jonami. Sieć nie jest sfunkcjonalizowana dodatkowymi grupami jak miało to miejsce dla materiału UiO-66-25%HCl-75%NH₂, przez co interakcje tworzą się pomiędzy szkieletem MOFa, a środowiskiem. Powoduje to rozluźnienie struktury poprzez zmniejszenie mocy oddziaływań wewnątrz MOFa, co ułatwia opuszczenie leku z cząsteczki. Dodatkowo kwaśne środowisko będzie przyciągać silnie elektroujemny atom fluoru, a to wpłynie na wzrost wydajności uwalniania FLU z kompozytu.

Podsumowując, uwalnianie FLU z przygotowanych materiałów typu FLU@MOF jest wysoce efektywne, a przy tym zachowuje stopniowy i kontrolowany charakter. W przypadku kompozytu FLU@UiO-66-25%HCl-75%NH₂ uwalnianie zachodzi najefektywniej do roztworu SBF, następnie do H₂O, a na samym końcu do roztworu Ringera. W czystej wodzie nie ma oddziaływań, które utrudniałyby opuszczanie leku z cząsteczki, natomiast w przypadku roztworu SBF, rozpuszczone jony wchodzić w interakcje z grupami aminowymi, co powoduje zmniejszenie siły interakcji struktury MOF z lekiem, a tym samym zwiększa wydajność uwalniania. W przypadku roztworu Ringera zależność jest inna, gdyż kwaśne środowisko, a dokładniej występujące w nim

protony są przyciągane przez grupę $-NH_2$. Z tego powodu silnie rośnie interakcja między środowiskiem, a strukturą MOFa, która ogranicza uwalnianie FLU. W przypadku kompozytu FLU@UiO-67 w roztworach jonowych (SBF, Ringer) dochodzi do oddziaływania pomiędzy rozpuszczonymi jonami, a szkieletem metaloorganicznym. Powstające interakcje ograniczają wydajności uwalniania leku, która i tak pozostaje na bardzo wysokim poziomie, minimalnie wynoszącym 90 %. Dla FLU@MIL-100 różnice między ilościami uwolnionego FLU nie są zbyt duże. Największą wydajnością cechuje się uwalnianie do roztworu SBF. Może być to spowodowane słabą stabilnością MOFa w środowiskach jonowych. Jego częściowa degradacja bądź zapadanie się struktury mogą przyspieszać i ułatwiać uwalnianie leku. Kompozyt FLU@NU-1000 uwalnia największe ilości FLU do wody destylowanej, co wiąże się z brakiem czynników inhibujących. Uwalnianie do roztworów jonowych jest utrudnione, ze względu na pojawienie się dodatkowych interakcji pomiędzy jonami, a strukturą MOFa. Uwalnianie jest najbardziej zahamowane w roztworze SBF, ze względu na znacznie większą zawartość jonów niż w roztworze Ringera. W każdym z omawianych przypadków zachowany zostaje jednak stopniowy i kontrolowany charakter kinetyki. Zestawienie kinetyki uwalniania FLU z kompozytów FLU@MOF do wszystkich mediów zestawiono na Rysunku 43.



Rysunek 43. Profile uwalniania FLU z kompozytów FLU@MOF do (A) H₂O; (B) SBF; (C) roztworu Ringera.

11.4.3. Wnioski

Przeprowadzone badania potwierdzają możliwość zastosowania sieci metaloorganicznych jako nośników flumaznilu stosowanego podczas przedawkowania benzodiazepin. Opracowano sposób wprowadzenia antidotum do struktury MOF, a następnie potwierdzono efektywność procesu, a także scharakteryzowano otrzymane materiały kompozytowe metodami PXRD, FTIR, spektroskopią μ Ramana czy mikrofotografiami

SEM. Kluczowym etapem badania było określenie kinetyki uwalniania FLU z materiałów kompozytowych do trzech środowisk: wody destylowanej, roztworu SBF oraz roztworu Ringera. Zastosowane media różniły się zarówno ilością i rodzajem rozpuszczonych w roztworze jonów oraz wartościami pH. Duże znacznie mają również jednostki budujące sieć metaloorganiczną, a tym samym ich cechy fizykochemiczne takie jak odporność chemiczna. W przypadku funkcjonalizacji powierzchni MOFa za pomocą grup funkcyjnych jak grupa $-NH_2$, dochodzi do zwiększenia wydajności uwalniania leku w roztworach jonowych jak roztwór SBF. Jest to związane z powstającymi oddziaływaniami jon – grupa funkcyjna, które osłabiają interakcje wewnątrz sieci metaloorganicznej, a tym samym ułatwiają opuszczenie struktury przez lek. Jeżeli środowisko ma kwaśny charakter, wówczas grupa $-NH_2$ dąży do przyłączenia protonów, co wpływa hamująco na uwalnianie FLU ze względu na obecność silnie elektroujemnego atomu fluoru w jego cząsteczce. Kinetyki uwalniania FLU z kompozytu FLU@UiO-67 są zbliżone niezależnie od środowiska i utrzymują się na poziomie około 90 %. Dochodzi jednak do niewielkiego zmniejszenia wydajności uwalniania na skutek kontaktu struktury MOF z roztworem SBF, a tym samym powstania interakcji jon – szkielet MOF. Odwrotną zależność zaobserwowano w przypadku kinetyki uwalniania antidotum z FLU@MIL-100. Tutaj największa efektywność uwalniania jest widoczna dla uwalniania do SBF. Jest to związane najprawdopodobniej z ograniczoną stabilnością chemiczną danej sieci. Najsilniejszy inhibitujący wpływ rozpuszczonych jonów na kinetykę uwalniania, widoczny jest dla FLU@NU-1000. Powstające interakcje pomiędzy rozpuszczonymi jonami, a rozbudowaną strukturą MOFa, ograniczają opuszczenie sieci przez FLU. Największą wydajnością w tym przypadku cechuje się uwalnianie do wody destylowanej. Choć obserwowane są różne zależności, zaproponowane sposoby dostarczania gwarantują przedłużone uwalnianie flumazenilu przez około 8 godzin. Dodatkowo kinetyka uwalniania jest stopniowa i powolna, a przy tym efektywna. Flumazenil dostarczany jest ciągle, co organiczna konieczność częstego dawkowania antidotum, a co za tym idzie możliwe jest samodzielne przyjęcie flumazenilu przy braku obecności wykwalifikowanego personelu medycznego. Stopniowe uwalnianie zapewnia nie tylko utrzymanie terapeutycznego stężenia leku w organizmie, ale także eliminuje możliwość wystąpienia reakcji szoku fizjologicznego spowodowanego szybkim działaniem antagonistycznym flumazenilu. Reasumując, zastosowanie kompozytów FLU@MOF opartych o sieci metaloorganiczne wydaje się być perspektywicznym podejściem podczas walki ze skutkami przedawkowania benzodiazepin. Zaproponowane

rozwiązanie stawia czoła aktualnym problemom związanym z dawkowaniem i podawaniem flumaznilu, ponad to jest ekonomiczne i łatwo dostępne.

12. Adsorpcja substancji psychoaktywnych na sieciach metaloorganicznych MOF

W niniejszym rozdziale omówione zostaną wyniki badań adsorpcji związków psychoaktywnych takich jak mefedron (4-MMC), morfina (MORPH) oraz diazepam (DIA). W każdym z rozważanych przypadków jako efektywnych adsorbentów użyto sieci metaloorganicznych. Badania miały na celu opracowanie nowoczesnych systemów detoksykacji organizmu. Sieci metaloorganiczne zostały zastosowane do usuwania substancji psychoaktywnych z organizmu człowieka. Ideą badania jest zaproponowanie unikatowych medycznych adsorbentów jako zamienników węgla aktywnego. Stosowanie węgla aktywnego w przypadku adsorpcji narkotyków jest niebezpieczne i zagrażające życiu. Może być przyczyną wystąpienia tachykardii czy odwodnienia organizmu, na skutek zbyt szybkiej i niekorzystnej kinetyki adsorpcji. Obecnie na rynku farmaceutycznym brak jest innych dostępnych adsorbentów mogących bezpiecznie usunąć substancje psychoaktywne z organizmu, stąd zainteresowanie podjętą tematyką badawczą. W niniejszym rozdziale opisano i scharakteryzowano sieci metaloorganiczne MOF oraz materiały kompozytowe otrzymane po procesie sorpcji. Dodatkowo przedstawiono kinetyki adsorpcji narkotyków za pomocą MOFów w różnych środowiskach.

12.1. Usuwanie mefedronu za pomocą adsorbentów opartych o sieci metaloorganiczne

Popularność substancji psychoaktywnych wśród młodych ludzi wzrasta z roku na roku. Wzrasta również liczba nowych substancji o działaniu psychotycznym. Według danych pochodzących z Europejskiego Centrum Monitorowania Narkotyków i Narkomanii (*European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA*) każdego tygodnia pojawiają się średnio dwie nowe substancje psychoaktywne (*New Psychoactive Substances, NPS*) [340]. Skutecznie ogranicza to możliwość szybkiej delegalizacji tych związków. To właśnie NPS zaraz obok heroiny, kokainy czy marihuany są najczęściej spożywanymi narkotykami wśród młodych ludzi [340]. Potwierdzeniem skali omawianego problemu są wyniki detekcji wspomnianych narkotyków w wodach

ściekowych. Największe stężenie zarejestrowano między innymi dla mefedronu, amfetaminy, metamfetaminy czy kokainy [341]. Wszystkie te substancje charakteryzują się bardzo podobnym działaniem, wywołującym efekt pobudzenia, euforii, psychozy czy podwyższonego libido. Mefedron (4-metylometakatynon, 4-MMC) pod względem działania przypomina działanie amfetaminy i związków amfetaminopodobnych. Jest on klasyfikowany do grupy tak zwanych syntetycznych katynonów (*Synthetic Cathinons, SCs*) [310], [311], [314]. Poza szybkim efektem, jego niska cena, łatwa dostępność i wysoka czystość, są głównymi powodami jego wysokiej popularności [314]. W związku z rosnącym spożyciem mefedronu oraz spadkiem wieku osób uzależnionych, konieczne jest opracowanie sposobów bezpiecznego usuwania narkotyku z organizmu. Obecnie na rynku farmaceutycznym, jedynym dostępnym adsorbentem spełniającym medyczne wymogi, jest węgiel aktywny [182]. Choć jest on tanim i skutecznym sorbentem, zbyt szybka kinetyka adsorpcji dyskwalifikuje go w omawianym zastosowaniu [188]. Zbyt gwałtowne usunięcie z organizmu substancji psychoaktywnych może być przyczyną odwodnienia, tachykardii czy nawet niedrożności jelita. Ponadto, podanie węgla aktywnego podczas stanu nieprzytomności lub niepełnej przytomności człowieka, jest szczególnie zagrażające życiu przez możliwość przedostania się go do płuc [187]. Obecnie podczas przedawkowania stosowane są inne sposoby usuwania narkotyków z organizmu. Opierają się one na płukaniu żołądka, płukaniu jelita czy hemodializie [9], [342]. Pierwsze z nich wykonywane jest do 60 minut po zatruciu i wykazuje się wysoką skutecznością w zmniejszeniu wchłaniania toksyn do żołądka [9]. Płukanie jelita jest zalecane tylko podczas realnego zagrożenia utraty życia z powodu przedawkowania, ze względu na kwestie bezpieczeństwa [342]. Z kolei hemodializa jest zazwyczaj wykonywana podczas zatrucia alkoholem czy związkami z grupy salicynianów [342]. Jednakże, każdy z wspomnianych zabiegów wymaga obecności wykwalifikowanego personelu medycznego i profesjonalnego sprzętu. Ponadto, wiąże się z koniecznością ingerencji w ciało człowieka, co dodatkowo podnosi uczucie dyskomfortu. Brak szybkiej reakcji czy dostępu do służb medycznych ogranicza również praktyczność takich rozwiązania i nie gwarantuje obniżenia śmiertelności spowodowanej przedawkowaniem. W związku z powyższym istnieje konieczność zaprojektowania nowych materiałów adsorpcyjnych, które z jednej strony szybko i skutecznie usuwałyby narkotyk z organizmu, a z drugiej byłyby całkowicie bezpieczne dla człowieka, głównie pod względem stopniowej kinetyki adsorpcji. Sieci metaloorganiczne typu MOF wydają się być bardzo dobrym rozwiązaniem, ze względu na znane właściwości adsorpcyjne [343].

W literaturze znaleźć możemy wiele przykładów zastosowania MOFów jako adsorbentów farmaceutyków [90], [344]. Choć biorąc pod uwagę ich zastosowanie w oczyszczalniach ścieków, materiał taki może wydawać się zbyt kosztowny. Biorąc pod uwagę przemysł farmaceutyczny, koszty rozwiązania nie są tak istotne. Potencjalne przyszłościowe zastosowanie ograniczałby się wyłącznie do usuwania substancji psychoaktywnych z organizmu człowieka podczas przedawkowania.

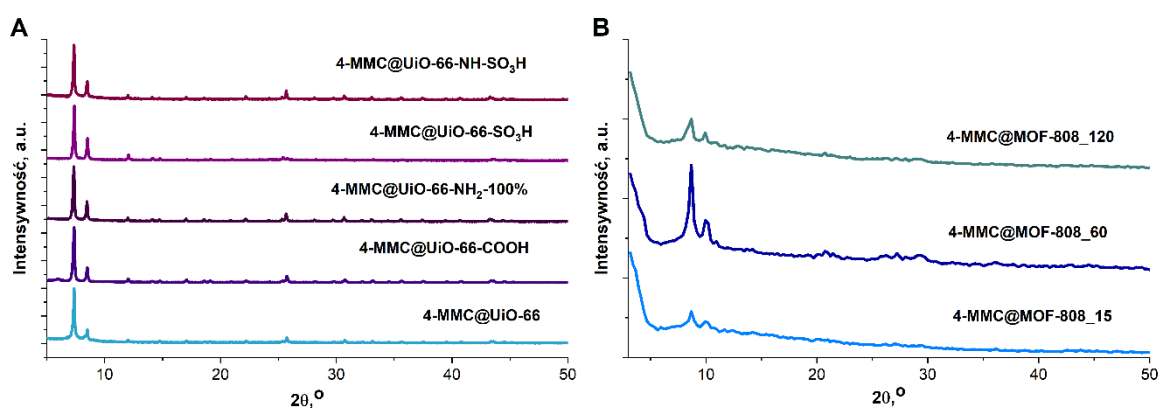
W przeprowadzonych badaniach przebadano skuteczność sieci metaloorganicznych z rodziny UiO-66, których powierzchnia została sfunkcjonalizowana następującymi grupami funkcyjnymi: -COOH, -NH₂, -SO₃H oraz -NHSO₃H. Zastosowano także sieć zdefektowaną za pomocą kwasu octowego UiO-66CH₃COOH. Wymienione materiały zostały zsyntezowane oraz scharakteryzowane, co opisano w rozdziale 9. Następnie użyto ich w procesie sorpcji 4-MMC z roztworu wodnego oraz z roztworu SBF. Dodatkowo przebadano również adsorpcję mefedronu na materiałach MOF-808 zsyntezowanych z zastosowaniem promieniowania mikrofalowego. Posłużono się trzema materiałami: MOF-808_15, MOF-808_60 i MOF-808_120, różniącymi się sposobem syntezy oraz rozmiarami cząstek, co zostało dokładnie opisane w rozdziale 8.1. Poniżej przedstawiono wyniki dokonanego doświadczenia.

Adsorpcja mefedronu z roztworów wodnych wykonana na Zr-MOFach została dokładnie przebadana i opisane w artykule ***In vivo and in vitro studies of efficient mephedrone adsorption over zirconium-based metal-organic frameworks corroborated by DFT+D modeling***, opublikowanym w *Microporous and Mesoporous Materials* [184].

12.1.1. Charakterystyka materiałów kompozytowych 4-MMC@MOF otrzymanych po procesie adsorpcji

W przypadku procesów sorpcji, kolejność wykonywanych prac badawczych była inna niż w przypadku badania sieci metaloorganicznych jako nośników leków. Po pierwsze dokonano syntezy i charakterystyki sieci metaloorganicznych, następnie przeprowadzono proces sorpcji, a w jego wyniku otrzymano materiały kompozytowe 4-MMC@MOF. Tak więc materiały kompozytowe uzyskano po przeprowadzonym badaniu, a nie tak jak poprzednio wskutek załadowania substancji do MOFa. Otrzymane kompozyty zostały scharakteryzowane metodami PXRD, FTIR, spektroskopią μ Ramana czy poprzez mikroobrazowanie SEM. Przeprowadzono dwa analogiczne doświadczenia dotyczące adsorpcji 4-MMC z roztworu wodnego oraz roztworu SBF. W pierwszym z nich jako

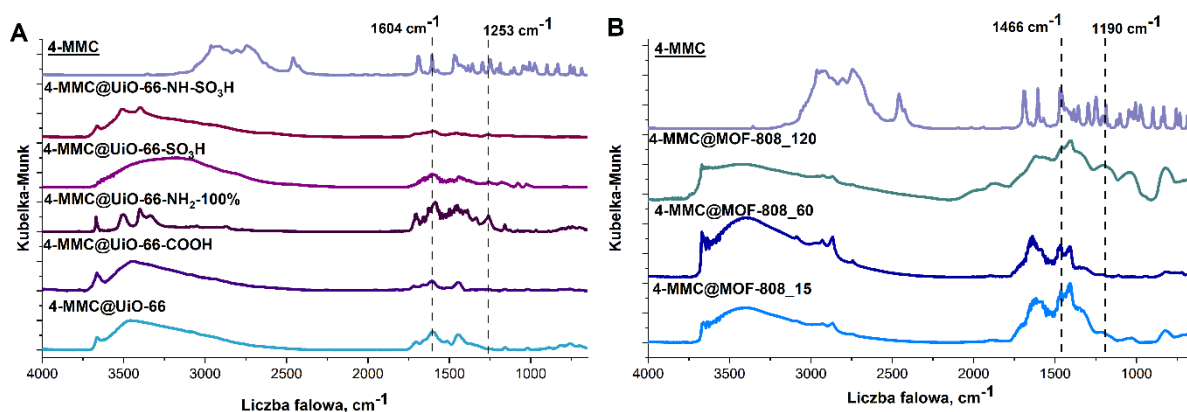
adsorbent zostały użyte sieci metaloorganiczne z rodziny UiO-66 o sfunkcjonalizowanych powierzchniach. W drugim natomiast zastosowano MOF-808 zsyntezowane alternatywną metodą z wykorzystaniem promieniowania mikrofalowego. Po procesie adsorpcji otrzymano następujące materiały kompozytowe: 4-MMC@UiO-66CH₃COOH, 4-MMC@UiO-66-COOH, 4-MMC@UiO-66-NH₂-100%, 4-MMC@UiO-66-SO₃H, 4-MMC@UiO-66-NH-SO₃H, 4-MMC@MOF-808_15, 4-MMC@MOF-808_60 oraz 4-MMC@MOF-808_120. Na rysunku poniżej (Rysunek 44) przedstawiono dyfraktogramy wszystkich otrzymanych kompozytów. Dyfraktogramy MOFów z rodziny UiO-66 po procesie adsorpcji 4-MMC (Rysunek 44A) podkreślają zachowanie krystalicznej struktury materiałów. Struktura nie ulegała załamaniu, ponad to cechuje się wysoką stabilnością. Podobna sytuacja ma miejsce dla kompozycji opartych o MOF-808 (Rysunek 44B). Choć materiały są mniej krystaliczne od tych z rodziny UiO-66, zachowują one stabilność struktury.



Rysunek 44. Dyfraktogramy XRD (A) kompozytów z rodziny 4-MMC@UiO-66; (B) kompozytów 4-MMC@MOF-808.

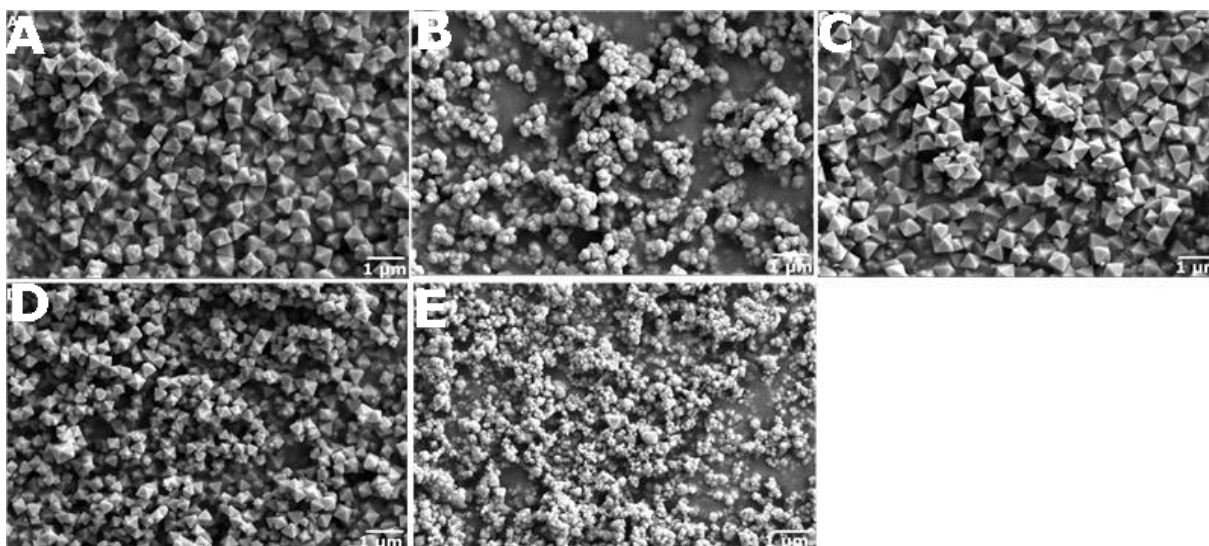
Aby potwierdzić efektywność sorpcji przeprowadzono badanie FTIR, z zastosowaniem techniki DRIFT. Zakładając, że proces sorpcji może przebiegać zarówno na powierzchni jak i wewnątrz struktur MOF, wybrano wspomnianą technikę. Rysunek 45A przedstawia kompozyty z rodziny UiO-66 oraz widmo czystego 4-MMC. Widma czystych MOFów zostały przedstawione w rozdziale 9.2. W przypadku czystego narkotyku wyróżniamy kilka charakterystycznych pasm. Jednym z nich jest pasmo przy liczbie falowej 1190 cm⁻¹, które związane jest z drganiami wiązania C-H [345]. Dodatkowo kolejne pasmo przy 1253 cm⁻¹ podkreśla obecność grupy CH₃ w cząsteczce narkotyku [345], [346]. Szereg pasm widoczny w okolicy 1466 cm⁻¹ pozwala na jednoznaczną identyfikację związków jako tych należących do grupy syntetycznych katynonów [346]. Pasma 1604 cm⁻¹ jest

identyfikowane z drganiami wibracyjnymi wiązania C=C w pierścieniu [346]. Wiązanie C=O jest widoczne jako pasmo przy liczbie falowej 1690 cm^{-1} [346]. Pasma pojawiające się w przedziale $1660\text{--}1690\text{ cm}^{-1}$ związane są z obecnością soli aminowej, natomiast te widoczne w zakresie $2220\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$ związane są z drganiami rozciągającymi C-H [346]. Obecność mefedronu w materiałach kompozytów możemy potwierdzić poprzez porównanie widma czystych MOFów, 4-MMC oraz kompozytów 4-MMC@MOF. W przypadkach kompozytów MOFów z rodziny UiO-66 otrzymanych po procesie adsorpcji, widocznych jest kilka pasm charakterystycznych dla 4-MMC. W wszystkich materiałach kompozytów widoczne jest pasmo przy 1604 cm^{-1} , związane z drganiami wibracyjnymi wiązania C=C pierścienia. Pasma to dla 4-MMC@UiO-66-NH₂-100% jest poszerzone i mniej widoczne niż w przypadku pozostałych kompozytów. Jednakże pasmo przy 1466 cm^{-1} pozwalające na identyfikację katynonów jest w tym kompozycie bardzo wyraźne i widoczne. W przypadku kompozytów 4-MMC@UiO-66-NH₂-100%, 4-MMC@UiO-66-SO₃H oraz 4-MMC@UiO-66-NH-SO₃H, na widmach widoczne jest pasmo przy 1253 cm^{-1} świadczące o obecności grupy metylowej. Natomiast pasmo związane z drganiami wiązania C-H, występujące przy liczbie falowej również 1190 cm^{-1} widoczne jest wyłącznie na widmie 4-MMC@UiO-66-SO₃H. Rysunek 45B przedstawia widma DRIFT materiałów kompozytowych opartych o strukturę MOF-808. Dla każdego z analizowanych kompozytów 4-MMC@MOF-808 widoczne są dwa pasma potwierdzające prawidłowe i efektywne zaadsorbowanie 4-MMC w sieciach metaloorganicznych. Pierwsze pasmo przy liczbie falowej wynoszącej 1190 cm^{-1} identyfikowane jest z drganiami wiązania C-H [345]. Natomiast pasmo przy 1466 cm^{-1} jest charakterystyczne dla syntetycznych katynonów i pozwala na ich jednoznaczną identyfikację [346].



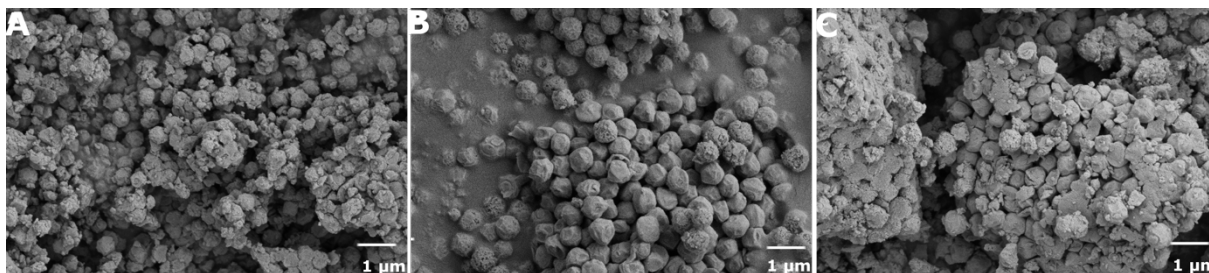
Rysunek 45. Widma DRIFT (A) kompozytów z rodziny 4-MMC@UiO-66;
(B) kompozytów 4-MMC@MOF-808.

Mikrofotografie SEM pozwoliły na poznanie morfologii i topologii powierzchni materiałów otrzymanych po procesie adsorpcji mefedronu. Każdy z przedstawionych materiałów jest nanometryczny, jednak w przypadku materiału 4-MMC@UiO-66-NH-SO₃H, cechuje się on najmniejszym rozmiarem cząstek. Ma on postać kulistą, choć widoczne są drobne trójkątne elementy. Jego powierzchnia jest niejednorodna. Rozmiar kompozytów 4-MMC@UiO-66-NH₂-100% oraz 4-MMC@UiO-66-SO₃H jest większy. Ponad to, cechują się one jednorodną powierzchnią. Obserwowalny jest również dobrze zdefiniowany, oktaedryczny kształt kryształów kompozytów. Porównując oba materiały pod względem rozmiaru, 4-MMC@UiO-66-SO₃H ma mniejsze cząstki. Morfologia powierzchni materiału 4-MMC@UiO-66CH₃COOH jest bardzo zbliżona do 4-MMC@UiO-66-NH₂-100%. W tym przypadku również obserwujemy wysoki stopień jednorodności oraz oktaedryczny kształt. Materiał kompozytowy 4-MMC@UiO-66-COOH posiada kuliste kryształy o nanometrycznym rozmiarze.



Rysunek 46. Mikrofotografie SEM wykonane dla (A) 4-MMC@UiO-66CH₃COOH; (B) 4-MMC@UiO-66-COOH; (C) 4-MMC@UiO-66-NH₂-100%; (D) 4-MMC@UiO-66-SO₃H; (E) 4-MMC@UiO-66-NH-SO₃H.

Mikrofotografie wykonane dla kompozytów otrzymanych po procesie adsorpcji mefedronu na sieciach metaloorganicznych MOF-808, znacznie różnią się od siebie i wykazują pewne zależności. Najmniejszym rozmiarem ziaren cechuje się materiał 4-MMC@MOF-808_120 (Rysunek 47C). Ich rozmiar wynosi zaledwie 20 nm. Struktura ma charakterystyczny, sferyczny kształt. Cechuje się ona jednak dużą nieregularnością i brakiem jednorodności. Większy rozmiar cząstek obserwujemy dla 4-MMC@MOF-808_60 (Rysunek 47B). Wielkość ziaren nadal jest rzędu nanometrycznego i wynosi 240 nm. Cząstki zachowują sferyczny, geometryczny kształt. Powierzchnia jest jednak niejednorodna. Obserwujemy obecność nasypów. Rysunek 47A przedstawia materiał kompozytowy 4-MMC@MOF-808_15. Morfologia powierzchni jest bardziej jednorodna, jednakże kształt cząstek cechuje się wysoką nieregularnością. Choć cząsteczki wydają się być kulistego kształtu, widoczny jest wyraźny brak geometryczności. Rozmiar cząstek wspomnianego kompozytu jest znacznie większy od dwóch pozostałych i wynosi około 2 μm. Każda ze struktur była zsyntezowana w taki sam sposób. Jedyna różnica związana była z czasem nagrzewania rampy ciepła, który wynosił kolejno 15 minut, 60 minut i 120 minut. Czas grzania materiału przed zajęciem reakcji w reaktorze mikrofalowym wpłynął zarówno na rozmiar cząstek MOFów, jak i na morfologię i topologię ich powierzchni. Dokładna procedura syntezy, opłukania i aktywacji materiału została opisana w rozdział 9.1.

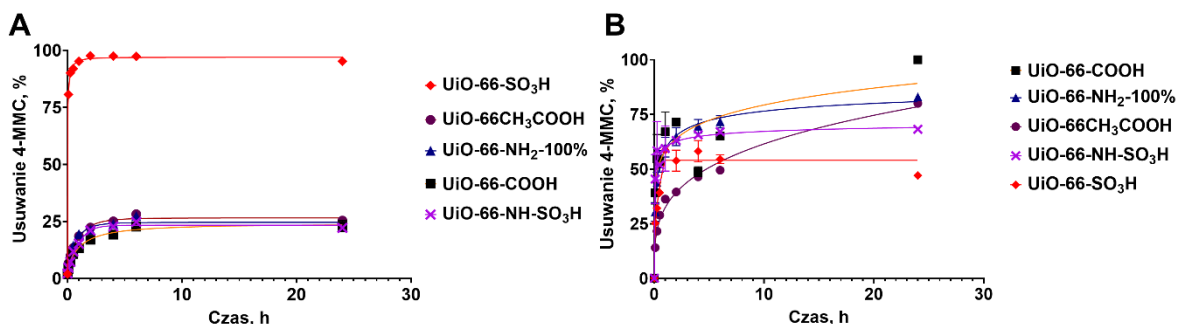


Rysunek 47. Mikrofotografie SEM wykonane dla (A) 4-MMC@MOF-808_15; (B) 4-MMC@MOF-808_60; (C) 4-MMC@MOF-808_120.

12.1.2. *Profile adsorpcji mefedronu na sieciach MOF*

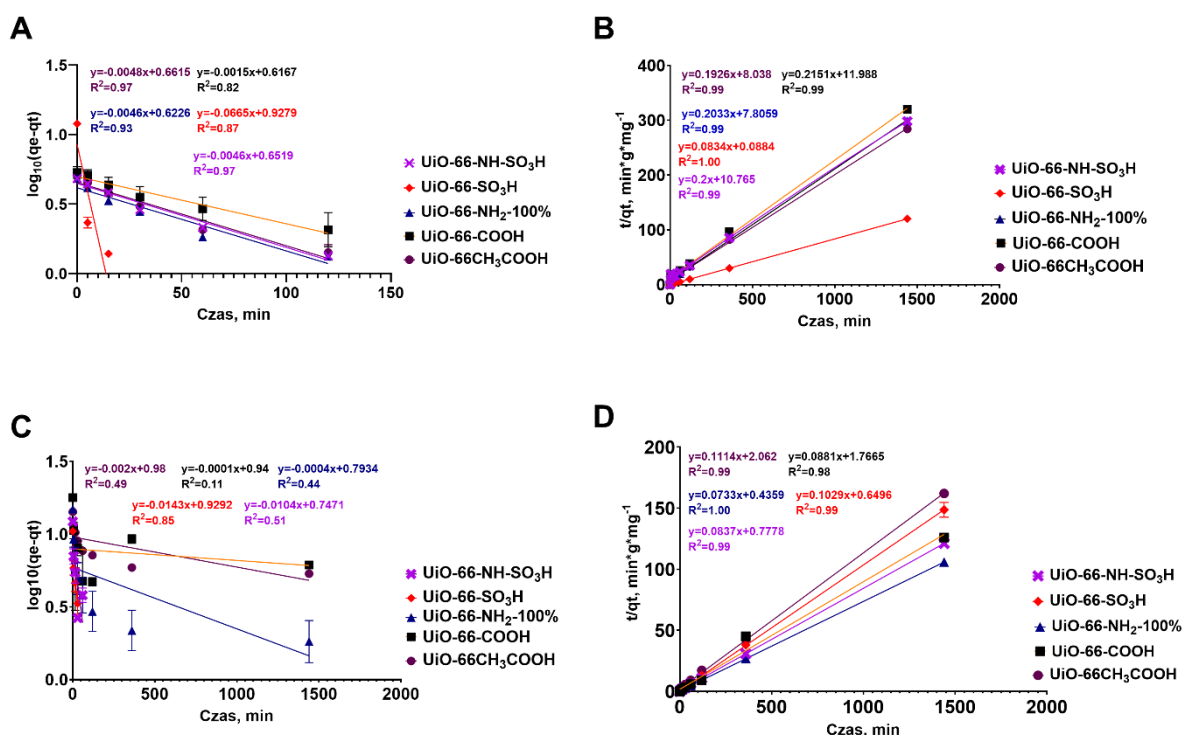
Kinetyka adsorpcji 4-MMC na materiałach z rodziny UiO-66 została przedstawiona na Rysunku 48. Badanie zostało wykonane w dwóch mediach, dokładniej wodzie destylowanej (Rysunek 48A) oraz roztworze SBF (Rysunek 48B). W przypadku usuwania mefedronu z roztworu wodnego widoczne są zbieżne wyniki dla wszystkich MOFów, z wyjątkiem materiału UiO-66-SO₃H. Dla UiO-66-CH₃COOH, UiO-66-NH₂-100% oraz UiO-66-NHSO₃H wartości te wynoszą około 30 %. Niższa wydajność jest odnotowywana dla UiO-66-COOH, gdyż wynosi ona około 19 %. Jeśli chodzi o kinetykę procesu, z jednej strony jest on stopniowy, z drugiej natomiast usunięcie 4-MMC odbywa się na tyle szybko by zapewniać skuteczny efekt, a przy tym bezpieczeństwo. W każdym z przypadków połowa maksymalnej ilości zostaje zaadsorbowana na powierzchni MOF po około 30 minut – 1 godziny trwania procesu. Natomiast całkowicie odmienną zależność, jeśli chodzi o efektywność procesu, obserwujemy dla sieci UiO-66-SO₃H. Jest ona bardzo wysoka i sięga ponad 95 %. W tym przypadku kinetyka adsorpcji jest znacznie szybsza i przebiega gwałtownie. Po około 5 minutach, znaczna część mefedronu (80 %) zostaje usunięta ze środowiska wodnego. Znaczna przewaga UiO-66-SO₃H w procesie usuwania 4-MMC może być związana z charakterem materiału. Dokładniej wspomniana sieć metaloorganiczna na swojej powierzchni posiada dodatkowe grupy funkcyjne -SO₃H. Wykazują one wysoką polarność, co zapewnia im możliwość tworzenia silnych wiązań wodorowych, a tym samym zwiększa zdolności adsorpcyjne [347]. Funkcjonalizacja MOF za pomocą grup sulfonowych zwiększa jego aktywność i selektywność [348]. Dodatkowo niektóre badania podkreślają także powtarzalność i możliwość wielokrotnego recyklingu [349]. Pozostałe grupy takie jak -COOH, -NH₂ są również polarne, jednak ze względu na duże różnice elektroujemności atomu siarki i tlenu, grupa -SO₃H wykazuje się wysoką polarnością. Choć grupa -NH-SO₃H ma również dużą polarność, nie ma tak silnie

kwaśnego charakteru jak $\text{-SO}_3\text{H}$ [350]. To właśnie kwasowy charakter wspomnianego materiału, może być powodem tak wysokiej efektywności procesu. Wodne środowisko i bardziej zasadowy charakter 4-MMC, powodują, że cząsteczka narkotyku jest silniej przyciągana i wiązana na powierzchni UiO-66- SO_3H . Mefedron w swojej budowie zawiera grupę aminową, która może dodatkowo ograniczać jego adsorpcję na powierzchni UiO-66- NH_2 -100% oraz UiO-66- $\text{NH-SO}_3\text{H}$ [350]. Inna zależność jest obserwowalna dla sorpcji prowadzonej w roztworze SBF. W przypadku sieci metaloorganicznych UiO-66- CH_3COOH , UiO-66- COOH , UiO-66- NH_2 -100%, oraz UiO-66- $\text{NH-SO}_3\text{H}$ obserwujemy znaczne zwiększenie efektywności procesu. Największą wydajnością cechuje się materiał UiO-66- NH_2 -100% oraz UiO-66- CH_3COOH . Skuteczność usuwania 4-MMC dla danych materiałów wynoszą kolejno 82 % oraz 80 %. Dla UiO-66- COOH oraz UiO-66- $\text{NH-SO}_3\text{H}$ wydajność osiąga około 68 %. Obecność bogatego w jony roztworu przyczynia się do zwiększenia efektywności procesu [351]. Może dochodzić bowiem do wytworzenia się warstwy hydroksyapatytu na powierzchni MOFów, co z kolei zwiększa zdolności adsorpcyjne [352]. Związki jonowe powodują różnice w rozkładzie ładunku powierzchniowego, co wzmacnia proces adsorpcji i czyni usuwanie 4-MMC przez MOFy bardziej wydajnym [184]. Spadek efektywności dla UiO-66- SO_3H może być spowodowany przyciąganiem jonów rozpuszczonych w SBF takich jak jony chlorkowe, siarczanowe, wodorowęglanowe czy diwodorofosforanowe [308], ze względu na wysoką kwasowość i polarny charakter materiału. Wówczas może dochodzić do zajęcia powierzchni adsorpcyjnej, w pierwszym przypadku przez jony, a następnie przez cząsteczkę mefedronu. Z drugiej strony, jony mogą wchodzić w silne oddziaływania z grupami $\text{-SO}_3\text{H}$ na powierzchni MOFa i powodować powstanie dodatkowych interakcji ze szkieletem sieci metaloorganicznej. Powstające oddziaływania oraz nowe wiązania mogą ograniczać możliwości zaadsorbowania się 4-MMC, a tym samym zmniejszać efektywność procesu. Spadek skuteczności usuwania narkotyku może być również spowodowany zmniejszeniem kwasowego charakteru oraz polarności grupy $\text{-SO}_3\text{H}$ pod wpływem jej interakcji z jonami. W przypadku UiO-66- CH_3COOH oraz UiO-66- COOH kinetyka ma bardzo stopniowy i kontrolowany charakter. Natomiast dla pozostałych materiałów większa część 4-MMC została zaadsorbowana w ciągu 5 – 15 minut.



Rysunek 48. Profile adsorpcji 4-MMC na materiałach z rodziny UiO-66 w (A) H₂O; (B) SBF.

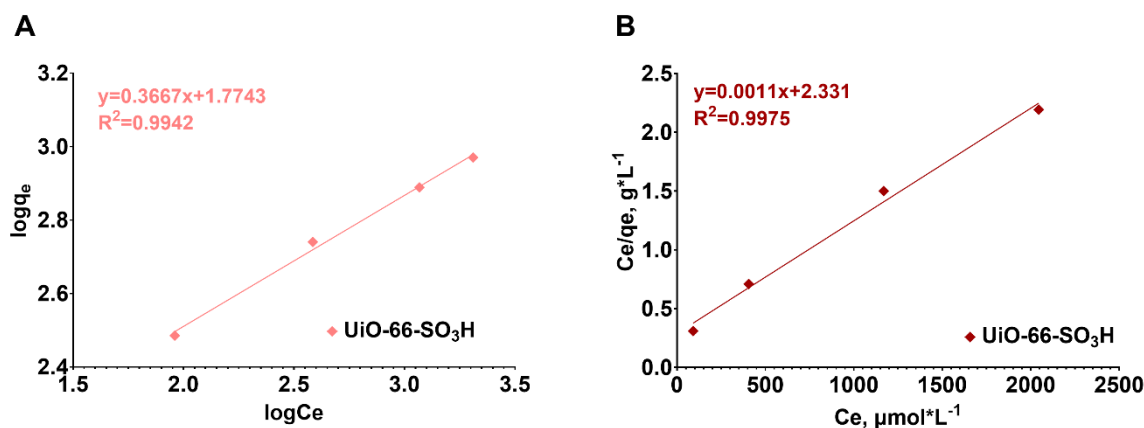
Biorąc pod uwagę proces adsorpcji mefedronu zarówno w wodzie destylowanej, jak i roztworze SBF, kinetykę procesu możemy opisać za pomocą izotermy II rzędu, co przedstawia Rysunek 49. Podkreśla to, że sam proces jest silnie zależny od stężenia pod względem jego szybkości. Zmniejszające się stężenie narkotyku może wydłużyć proces adsorpcji.



Rysunek 49. Izotermy I (A,C) i II (B,D) rzędu procesu usuwania 4-MMC na materiałach UiO-66 z (A,B) H₂O; (C,D) SBF.

Na rysunku poniżej (Rysunek 50) przedstawiono modele sorpcji 4-MMC z zastosowaniem UiO-66-SO₃H w wodzie destylowanej. Modele opisywane są za

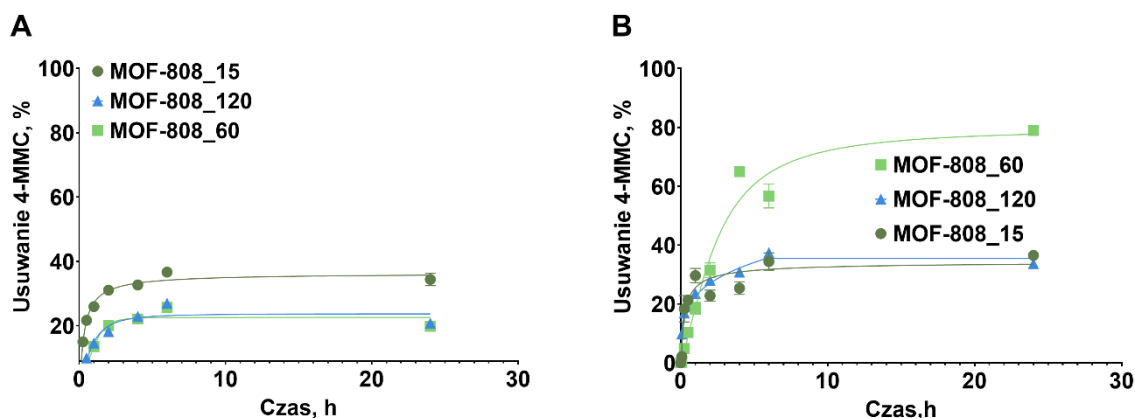
pomocą izotermy adsorpcji Freundlicha (Rysunek 50A) oraz Langumira (Rysunek 50B). Obie izotermy odnoszą się do adsorpcji heterogenicznej. Izoterma Langmira opisuje proces adsorpcji uwzględniając bardziej szczegółowe dane jak różny rozmiar porów, natomiast model Freundlicha uznawany jest za bardziej uniwersalny [353].



Rysunek 50. Izotermy (A) Freundlicha i (B) Langumira dla sorpcji 4-MMC na UiO-66-SO₃H w H₂O.

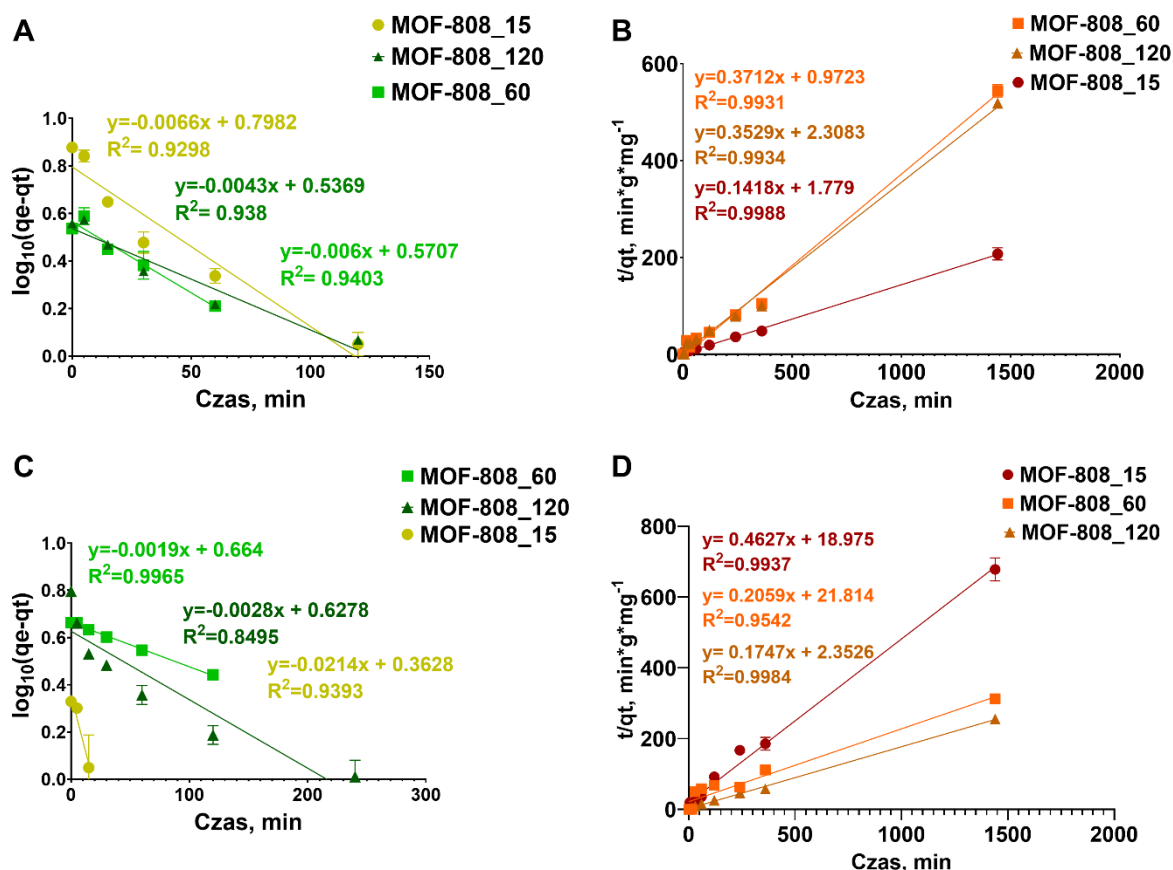
Na Rysunku 51 przedstawiono kinetyki adsorpcji 4-MMC na sieciach metaloorganicznych z rodziny MOF-808, różniących się wyłącznie rozmiarem porów. Doświadczenie zostało wykonane w dwóch mediach: wodzie destylowanej (Rysunek 51A) oraz roztworze SBF (Rysunek 51B). Możemy zaobserwować, iż w przypadku adsorpcji w wodzie MOF-808_60 oraz MOF-808_120, a więc materiały o rozmiarach nanometrycznych, wykazują podobne zdolności sorpcyjne. Wydajność usuwania mefedronu w przypadku obydwu materiałów wynosi bowiem około 26 %. Materiał MOF-808_15, charakteryzujący się mikrometrycznym rozmiarem porów, jest bardziej efektywny. Mefedron został usunięty z roztworu w około 38 %, co stanowi bardzo dobry wynik. W każdym przypadku możemy zaobserwować bardzo stopniowy profil adsorpcji. Sorbowanie materiału na powierzchni sieci metaloorganicznych trwa do 6 godzin, po czym osiągnięty zostaje stan równowagi układu. Kontrolowane usuwanie 4-MMC jest szczególnie istotną kwestią w detoksykacji organizmu. Taka kinetyka adsorpcji zapewnia, z jednej strony wysoki poziom bezpieczeństwa, z drugiej natomiast wydajność. Choć stopniowy charakter procesu zostaje zachowany podczas adsorpcji w roztworze SBF, obserwujemy znaczne zwiększenie efektywności procesu. Jest to szczególnie widoczne dla MOF-808_60, gdzie zostaje osiągnięta wydajność na poziomie 79 %. Wartość ta jest ponad dwukrotnie większa niż w przypadku procesu prowadzonego na tym materiale

w wodzie. Roztwór SBF, ze względu na obecność licznych jonów, wpływa na wzrost efektywności adsorpcji. Dochodzić może do formowania się warstwy hydroksyapatytu na powierzchni struktur MOF, co z kolei sprzyja adsorbowaniu się narkotyku na powierzchni materiału [352], [354], [355], [356]. Zależność ta jest również zauważalna dla MOF-808_120, gdzie wydajność usuwania 4-MMC zwiększa się do około 37 %. W przypadku MOF-808_15 adsorpcja mefedronu utrzymuje się na stałym poziomie, co czyni materiał najmniej skutecznym. Jak więc widzimy, bardzo duże znaczenie ma nie tylko rodzaj materiału, w tym średnica porów, ale również środowisko jonowe. Mniejszy rozmiar porów sprzyja formowaniu się warstw hydroksyapatytu, a tym samym zwiększeniu skuteczności usuwania mefedronu z roztworów jonowych typu SBF. W przypadku mikrometrycznych struktur MOF, obecność jonów nie wpływa na proces adsorpcji.



Rysunek 51. Profile adsorpcji 4-MMC na materiałach MOF-808 w (A) H₂O; (B) SBF.

Kinetyka adsorpcji 4-MMF na MOF-808 może być opisywana jako pseudo-drugiego rzędu zarówno w wodzie jak i roztworze SBF. Jednakże, w przypadku adsorpcji 4-MMC na MOF-808_60 w SBF model pseudo-pierwszego rzędu wykazuje lepsze dopasowanie. Różnica ta, może wynikać z znacznie większej ilości 4-MMC zaadsorbowanej na danym materiale, w tym samym czasie trwania procesu. Taka zależność wpływa na kinetykę procesu, a tym samym na wartości izotermy, co zostało przedstawione na Rysunku 52.



Rysunek 52. Izotermy I (A,C) i II (B,D) rzędu procesu usuwania 4-MMC na materiałach MOF-808 z (A,B) H₂O; (C,D) SBF

12.1.3. Wnioski

Reasumując, zastosowanie sieci metaloorganicznych jako medycznych adsorbentów, służących usuwaniu 4-MMC z organizmu, jest słuszne i skuteczne, co udowadniają wyniki wykonanego eksperymentu. W badaniu porównano różnice w adsorpcji mefedronu na materiałach UiO-66 o sfunkcjonalizowanej powierzchni. Choć materiał UiO-66-SO₃H wykazywał się wyjątkową efektywnością podczas usuwania 4-MMC z wody destylowanej, wydajność procesu spadała wraz z wprowadzeniem do roztworu jonów. Sama grupa -SO₃H posiada wysoką polarność, a co najważniejsze kwasowy charakter. Sprawia to, że 4-MMC posiadający w swojej budowie grupę aminową jest przyciągany przez szkielet MOFa. Dochodzić może do powstania nowych wiązań wodorowych, a tym samym efektywnej adsorpcji. Pozostałe grupy funkcyjne: -COOH, -NH₂ oraz -NH-SO₃H nie wykazują znaczonych różnic w profilach adsorpcji. Sorpcja zachodzi najszybciej również na strukturze UiO-66-SO₃H. Sytuacja ulega zmianie, gdy proces prowadzony jest w roztworze SBF. Roztwór ten bogaty jest w jony. Zbyt duża

obecność anionów, powoduje zaburzenie adsorpcji na powierzchni UiO-66-SO₃H, gdyż są chętniej przyciągane niż cząsteczka narkotyku. Powoduje to znaczny spadek wydajności procesu. Najefektywniejszym jest natomiast materiał UiO-66-COOH. Obecność jonów może przyczyniać się do wytworzenia warstwy hydrokysapatytu, co wpływa na znaczne zwiększenie skuteczności usuwania 4-MMC. Sytuacja ta jest obserwowalna dla wszystkich MOFów z wyjątkiem wspomnianego UiO-66-SO₃H. Jest to szczególnie istotne, gdyż w płynach ustrojowych człowieka znajdują się analogiczne jony jak w środowisku SBF, co czyni warunki prowadzenia procesu bardziej zbliżonymi do potencjalnego, rzeczywistego zastosowania. Zaprezentowane materiały są w stanie zaadsorbować większą część mefedronu w ciągu około 15 min. Z jednej strony jest to na tyle szybko, by oczyścić organizm z toksyny, a z drugiej strony na tyle bezpieczne by nie wywołać fizjologicznego szoku, spowodowanego zbyt szybką adsorpcją. Przeprowadzony eksperyment nie tylko wyjaśnia różnicę w procesie adsorpcji z zastosowaniem sfunkcjonalizowanych UiO-66, ale również przedstawia całkowicie nową metodę walki z przedawkowaniem, polegającą na usunięciu narkotyku z organizmu. Obecnie w świecie medycznym nie są dostępne żadne adsorbenty mające tego typu zastosowanie. Czyni to eksperyment unikatowym i przyszłościowym. Analogiczne doświadczenie, wykonane na MOF-808 wyjaśnia nam wpływ nie tylko środowiska jonowego, ale również rozmiaru porów na przebieg i efektywność adsorpcji. Biorąc pod uwagę nanometryczne materiały takie jak MOF-808_60 oraz MOF-808_120 obserwujemy znaczne zwiększenie wydajności procesu w roztworze SBF. Jest to spowodowane obecnością jonów, co dokładniej opisano powyżej. Jednakże, zaobserwowano znacznie bardziej stopniową kinetykę adsorpcji z zastosowaniem MOF-808. Przeprowadzone, dodatkowe doświadczenie, podkreśla potencjalnie wysokie możliwości zastosowania Zr-MOF w usuwaniu 4-MMC z organizmu człowieka. Ich duże możliwości są dodatkowo związane z możliwością wyboru materiału pod konkretny rodzaj aplikacji, konkretną substancję psychoaktywną czy nawet pożądaną kinetykę procesu.

12.2. Usuwanie morfiny za pomocą adsorbentów opartych o sieci metaloorganiczne

Jednym z historycznych i dalekosiężnym w skutkach wydarzeniem, na rynku medycznym, było zarejestrowanie leku o nazwie OxyContin w 1996 roku. Substancją

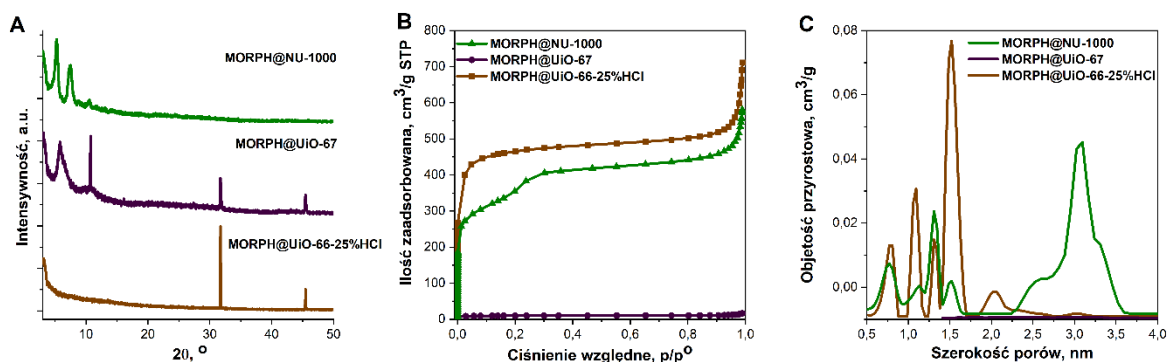
czynną leku był oksykodon, półsyntetyczny opioid, który wykazywał silne działanie przeciwbólowe, wysoką skuteczność, a przy tym niskie ryzyko uzależniania. Jednakże, dalsze badania wykazały wysoki potencjał uzależniający oksykodonu, ze względu na możliwość jego oddziaływania z mózgiem człowieka. Efekt ten spowodował, zarówno wzrost ryzyka związanego z uzależnieniem, jak i potencjalnym przedawkowaniem leku. Na początku lat 2000 zaobserwowano rosnącą liczbę ludzi uzależnionych od opioidów, a co za tym idzie zwiększenie liczby zgonów związanych z uzależnieniem. Ze względu na światową skalę zjawiska, zyskało ono nazwę epidemii opioidowej [325], [326]. Natomiast sam rodzaj uzależnienia traktowany jest jako zaburzenie użytkowania opioidów (*opioid use disorder, OUD*). Oksykodon nie jest jednym medycznie stosowanym opioidem. Wyróżniamy również inne związki pochodzenia półsyntetycznego takie jak fentanyl, czy naturalnego takie jak morfina (MORPH) [327]. Działanie morfiny, podobnie jak innych opioidów, polega na łączeniu się z receptorami μ -opiodowymi, zlokalizowanymi głównie w mózgu i rdzeniu kręgowym. Prowadzi to do aktywacji białka G, co skutkuje działaniem przeciwbólowym. Obecnie MORPH stosowana jest głównie w szpitalach, w walce z bólem pooperacyjnym, powypadkowym czy tym związanym z chorobami nowotworowymi. Choć jej natychmiastowe i bardzo silne działanie są niepodważalnym plusem, bardzo wysoki potencjał uzależniający czy charakterystyczne problemy oddechowe związane z stosowaniem opioidów (*opioid induces respiratory depression, OIRD*), ograniczają możliwości ich zastosowania [329]. Obecnie jedynym sposobem walki ze skutkami przedawkowania opioidów jest podanie związku odwracającego ich działanie. Na rynku znane są między innymi takie związki jak nalokson czy buprenorfina [357]. Działanie naloksonu jako antidotum podczas przedawkowania morfiny zostało opisane w rozdziale 10.3. Podanie tego typu związku pozwala na zminimalizowanie skutków przedawkowania, jednak nie usuwa narkotyku z organizmu. Na rynku medycznym brak jest bowiem medycznych adsorbentów, które byłoby w stanie efektywnie, ale równocześnie bezpiecznie usunąć opioid z organizmu [330]. Jak już wspomniano w rozdziale powyżej, węgiel aktywny, nie może być stosowany do adsorpcji substancji psychoaktywnych, ze względu na zbyt szybką kinetykę adsorpcji, mogącą wywołać szereg skutków niepożądanych takich jak tachykardia czy odwodnienie [182], [187]. W związku z występującym deficytem medycznych adsorbentów zaproponowano zastosowanie sieci metaloorganicznych typu MOF.

W przeprowadzonym eksperymencie wybrano trzy struktury MOF o cyrkonowych centrach metalicznych: UiO-66-25%HCl, UiO-67 oraz NU-1000. Po ich syntezie i charakterystyce, przeprowadzono proces adsorpcji morfiny na wspomnianych materiałach. Pozwoliło to na ocenę skuteczności sorpcji oraz jej kinetyki. Łącząc dane otrzymane z przeprowadzonego doświadczenia usuwania MORPH za pomocą sieci metaloorganicznych z danymi pochodzącymi z uwalniania NAL z kompozytów NAL@MOF, zaprojektowano eksperyment polegający na równoczesnej adsorpcji opioidu na NU-1000 oraz uwalniania NAL z materiału NAL@UiO-67. Takie podejście miało przedstawić możliwość dualnego systemu detoksykacji organizmu opartego o sieci metaloorganiczne. W systemie tym jeden MOF na pełnić rolę medycznego, bezpiecznego i skutecznego adsorbenta, drugi natomiast, załadowany antidotum, ma pełnić rolę systemu przenoszenia związku o antagonistycznym działaniu. Podejście to pozwoli nie tylko na usunięcie narkotyku z organizmu, ale również na odwrócenie skutków przedawkowania takich jak problemy oddechowe, niskie ciśnienie krwi czy problemy z sercem. Poniżej zaprezentowano wyniki z przeprowadzonych doświadczeń.

12.2.1. Charakterystyka materiałów kompozytowych MORPH@MOF otrzymanych po procesie adsorpcji

Doświadczenie rozpoczęto od syntezy oraz charakterystyki sieci metaloorganicznych: UiO-66-25%HCl, UiO-67, NU-1000. Następnie materiały zostały aktywowane w warunkach próżniowych oraz podwyższonej temperatury, a następnie użyte w procesie adsorpcji morfiny. Adsorpcję przeprowadzono w dwóch mediach: wodzie destylowanej oraz roztworze SBF. Po wykonanym eksperymencie, odseparowano sieci metaloorganiczne od medium, co skutkowało uzyskaniem materiałów kompozytowych MORPH@MOF. Stanowiły one sieci metaloorganiczne z zaadsorbowanym w procesie opioidem. Kolejnym korkiem było dokonanie ich charakterystyki fizykochemicznej. Na Rysunku 53A przedstawione zostały dyfraktogramy otrzymane po procesie adsorpcji w roztworze SBF. Obserwujemy utratę krystaliczności struktury materiałów MORPH@UiO-66-25%HCl oraz MORPH@UiO-67. Pod wpływem kontaktu z roztworem SBF dochodzi do utraty stabilności materiału. Ponad to widoczny jest dodatkowy refleks przy kącie 2θ równym około 31° [354], [355]. Związany jest on z wytworzeniem się warstwy hydroksyapatytu na powierzchni struktur metaloorganicznych. Długi czas kontaktu MOFa z jonami rozpuszczonymi w roztworze SBF przyczynia się do powstania dodatkowej warstwy na powierzchni materiałów [352].

W przypadku MORPH@NU-1000 nie obserwujemy utraty krystalicznego charakteru. Dyfraktogram nie posiada również refleksu typowego dla hydroksyapatytu. Może być to spowodowane stabilnością materiału, a co za tym idzie wysoką odpornością chemiczną. Badanie niskotemperaturowej sorpcji N_2 pośrednio pozwoliło na potwierdzenie efektywności sorpcji morfiny. Obniżone wartości wielkości powierzchni BET czy objętości porów, w porównaniu do czystych MOFów, opisanych w rozdziale 9.4, świadczą o obecności MORPH w porach sieci metaloorganicznych. Największą powierzchnią wśród otrzymanych kompozytów cechuje się MORPH@NU-1000. W tym przypadku obserwowane jest znaczne zmniejszenie zarówno powierzchni BET jak i Langumira, co wiąże się z wysoką efektywnością materiałów w procesie usuwania narkotyku. Jednakże czysty MOF posiada bardzo dużą powierzchnię właściwą, wynoszącą około $2000 \text{ m}^2/\text{g}$, stąd też duże wartości powierzchni otrzymane po procesie adsorpcji. W przypadku materiału MORPH@UiO-66-25%HCl spadek wartości powierzchni BET nie jest wysoki. Obserwujemy dość spore wartości izotermy adsorpcji N_2 na Rysunku 53B. Zjawisko to związane być może ze stosunkowo słabą adsorpcją materiału. Morfina jest mniej efektywnie usuwana za pomocą sieci UiO-66-25%HCl, co potwierdzają poniższe wyniki. Bardzo ciekawa zależność jest widoczna dla MORPH@UiO-67. W tym przypadku wartości powierzchni właściwej. A tym samym ilości zaadsorbowanego azotu są praktycznie równe 0 (wartości $S_{\text{BET}} = 10.9 \text{ m}^2/\text{g}$). Dodatkowo objętość porów również jest bliska 0. Może to wynikać, nie ze słabej adsorpcji, ale z faktu zapadnięcia się struktury UiO-67. Pod wpływem długiego kontaktu z medium z narkotykiem, dochodzi do utraty stabilności struktury. Struktura traci krystaliczny charakter, rozpada się, a co za tym idzie nie posiada powierzchni właściwej. Izotermy niskotemperaturowej sorpcji N_2 oraz rozkład porów w materiałach MORPH@MOF zostały przedstawione na Rysunku 53B, C. Charakterystykę materiałów kompozytowych przedstawiono w Tabeli 11.



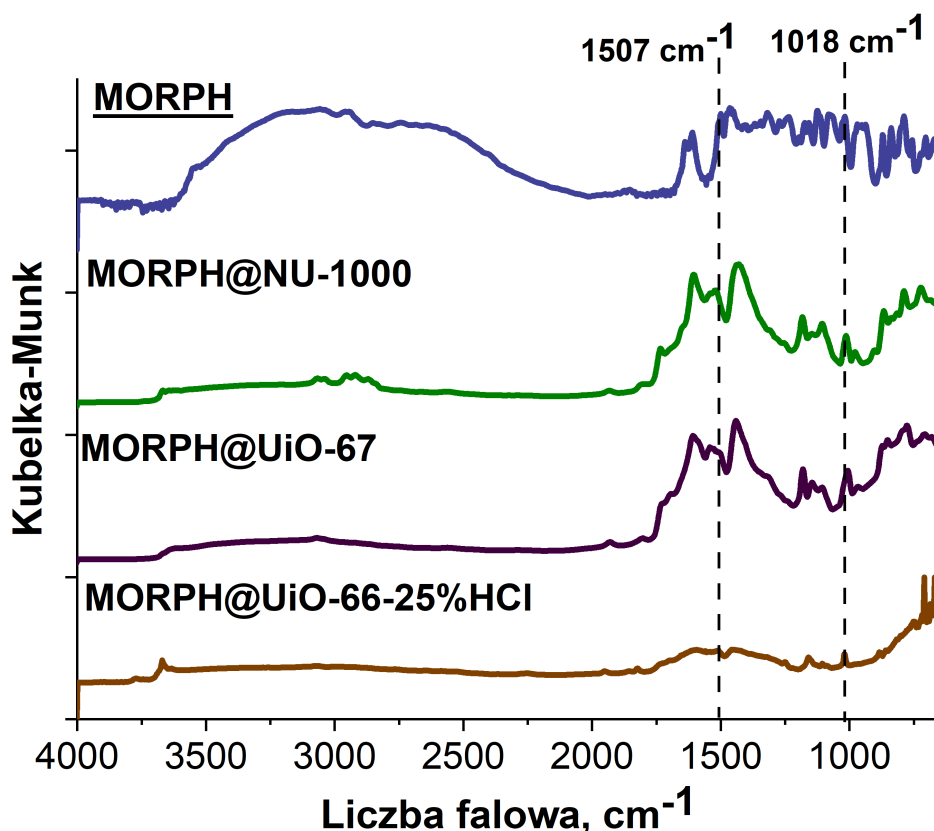
Rysunek 53. **A)** Dyfraktogramy XRD; **(B)** izotermy niskotemperaturowej adsorpcji N₂; **(C)** rozkład rozmiaru porów dla materiałów kompozytowych MORPH@MOF.

Tabela 11. Wielkości powierzchni właściwych, objętości i rozmiaru porów materiałów kompozytowych MORPH@MOF.

Rodzaj MOFa	S _{BET} ,	S _L ,	V _{DFT} ,	D _{BJH} ,
	m ² /g	m ² /g	cm ³ /g	Nm
MORPH@UiO-66-25%HCl	1430.7	2175.9	0.86	8.73
MORPH@UiO-67	10.9	16.6	0.006	8.5
MORPH@NU-1000	1271.3	1662.1	0.70	3.6

Rysunek 54 przedstawia widma FTIR morfiny oraz materiałów otrzymanych po jej adsorpcji. Posłużono się techniką DRIFT, zakładając możliwość adsorpcji MORPH zarówno w wnętrzu porów jak i na powierzchni struktury metaloorganicznej. Porównanie widma czystego narkotyku, czystych MOFów (rozdział 9.2) oraz materiałów MORPH@MOF, daje możliwość zaobserwowania różnic, a tym samym dodatkowego potwierdzenia obecności morfiny w sieciach MOF metodą spektroskopową. Na widmie czystej morfiny wyróżnić możemy wiele charakterystycznych pasm. Do najbardziej typowych oraz widocznych zaliczamy następujące pasma. Pasma przy 791 cm⁻¹ oraz 948 cm⁻¹, świadczące kolejno o drganiach zginających C-H poza fazą i w fazie [358], [359]. Skręcanie pierścienia jest obserwowalne jako pasmo przy liczbie falowej wynoszącej 1018 cm⁻¹ [358], [359]. Drganie zginające wiązania O-H oraz drganie rozciągające wiązania C-C są identyfikowane jako pasma, kolejno przy, 1315 cm⁻¹ oraz 1507 cm⁻¹ [358], [359]. Poza tym widoczne jest pasmo związane z asymetrycznymi drganiami rozciągającymi CH₃ przy liczbie falowej 2962 cm⁻¹ [360]. Natomiast pasma przy 3055 cm⁻¹ oraz 3370 cm⁻¹ związane są z drganiami rozciągającymi C-H oraz OH

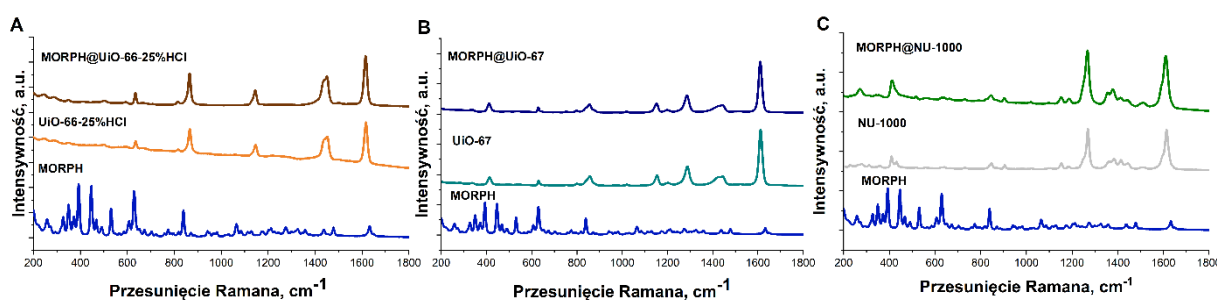
[361]. Obserwujemy bardzo szerokie pasmo przy 3370 cm^{-1} , co związane może być z adsorpcją dużej ilości wody zawartej w powietrzu. W przypadku każdego z badanych materiałów kompozytowych, na widmach DRIFT możemy zaobserwować pasma przy 1018 cm^{-1} oraz 1507 cm^{-1} , związane ze skręcaniem pierścienia oraz drganiem rozciągającym C-C, co zostało opisane powyżej [358], [359]. Dodatkowo dla MORPH@UiO-66-25%HCl obserwujemy obecności pasma przy 3055 cm^{-1} świadczącego o drganiach rozciągających C-H [361]. Natomiast dla MORPH@NU-1000 poza pasmami przy 1018 cm^{-1} , 1507 cm^{-1} , 3055 cm^{-1} widoczne są dodatkowe pasma przy 791 cm^{-1} oraz 2962 cm^{-1} . Są one związane z drganiami zginającymi C-H w fazie oraz asymetrycznymi drganiami rozciągającymi grupy CH_3 [360].



Rysunek 54. Widma DRIFT dla kompozytów MORPH@MOF.

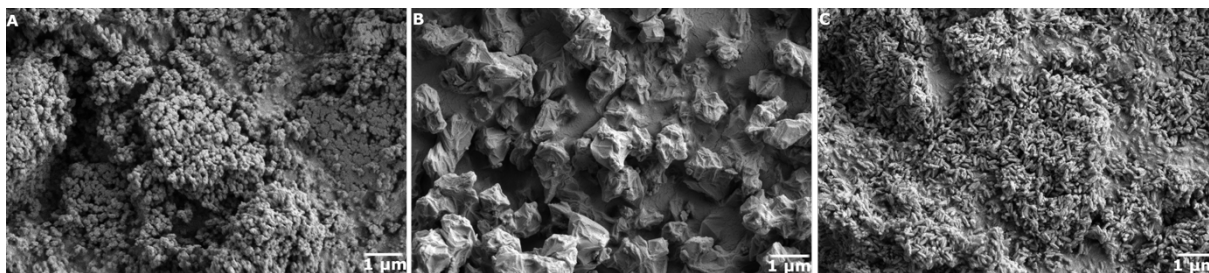
Analiza widm μ Ramana czystej morfiny, sieci metaloorganicznych oraz materiałów kompozytowych po sorpcji MORPH@MOF pozwoliła na potwierdzenie prawidłowego i efektywnego zaadsorbowania się morfiny w strukturach metaloorganicznych. Jednakże w przypadku wybarnej substancji psychoaktywnej, metoda ta nie jest skuteczna, gdyż rozbudowane widma MORPH i MOFów nachodzą na siebie, co uniemożliwia wskazanie pasm pochodzących od MORPH na widmach materiałów kompozytowych. W przypadku

czystej morfiny wskazać możemy kilka charakterystycznych pasm μ Ramana. Jedno z nich znajduje się przy 269 cm^{-1} i związane jest z drganiami szkieletowymi struktury morfiny [362]. Kolejno natomiast, pasma przy 528 cm^{-1} , 607 cm^{-1} oraz 630 cm^{-1} , są identyfikowane jako te pochodzące od drgań deformacyjnych wiązania C-H w pierścieniu aromatycznym, drgań deformacyjnych szkieletu, drgań zginających poza fazę wiązania C-H [362]. Ponad to zaobserwować możemy pasma μ Raman występujące przy 1359 cm^{-1} , 1438 cm^{-1} oraz 1633 cm^{-1} [362]. Są one związane z drganiami wahadłowymi i deformacyjnymi $-\text{CH}_2$, a także z drganiami rozciągającymi wiązania C=C [362]. Tak jak wspomniano powyżej, w materiałach kompozytowych MORPH@MOF, dokładniej MORPH@UiO-66-25%HCl oraz MORPH@UiO-67 nie obserwujemy dodatkowych pików pochodzących od substancji psychoaktywnej. Natomiast na widmie MORPH@NU-1000 możemy dostrzec obecność pasm pochodzących od morfiny przy 269 cm^{-1} oraz 528 cm^{-1} .



Rysunek 55. Widma μ Ramana dla materiałów kompozytowych MORPH@MOF.

Ocena morfologii i topologii powierzchni materiałów kompozytowych MORPH@MOF odbyła się dzięki zastosowaniu techniki SEM. Wykonane mikrofotografie zostały przedstawione na rysunku poniżej (Rysunek 56). Nanometryczny rozmiar kryształów jest obserwowalny dla MORPH@UiO-66-25%HCl oraz MORPH@NU-1000. Ich kształty znacznie różnią się od siebie. Kompozyt MORPH@UiO-66-25%HCl ma postać kulisty, jednak jego krawędzie nie są mocno widoczne. Jest on jednorodny i sferyczny. Materiał MORPH@NU-1000 ma natomiast wyraźny, pałeczkowaty kształt. Również występuje w formie homogenicznego nasypu. MORPH@UiO-67 posiada rozmiar mikrometryczny, w okolicach $1\text{ }\mu\text{m}$. Jego kryształy mają kształt oktaedrów jednak ich krawędzi nie są wyraźnie zarysowane. Ponad to widoczne są mniejsze kuliste elementy zaadsorbowane na materiale. Może to świadczyć o obecności morfiny na powierzchni materiału.

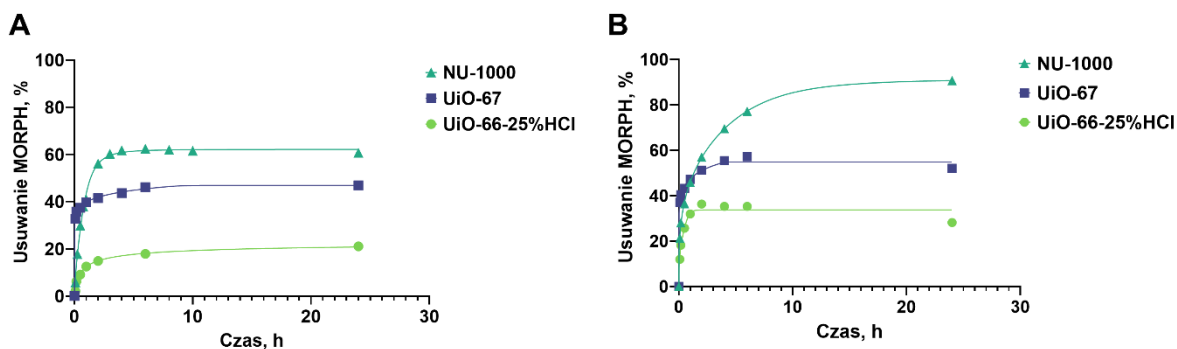


Rysunek 56. Mikrofotografie SEM wykonane dla (A) MORPH@UiO-66-25%HCl; (B) MORPH@UiO-67; (C) MORPH@NU-1000.

12.2.2. *Profile adsorpcji morfiny na sieciach MOF*

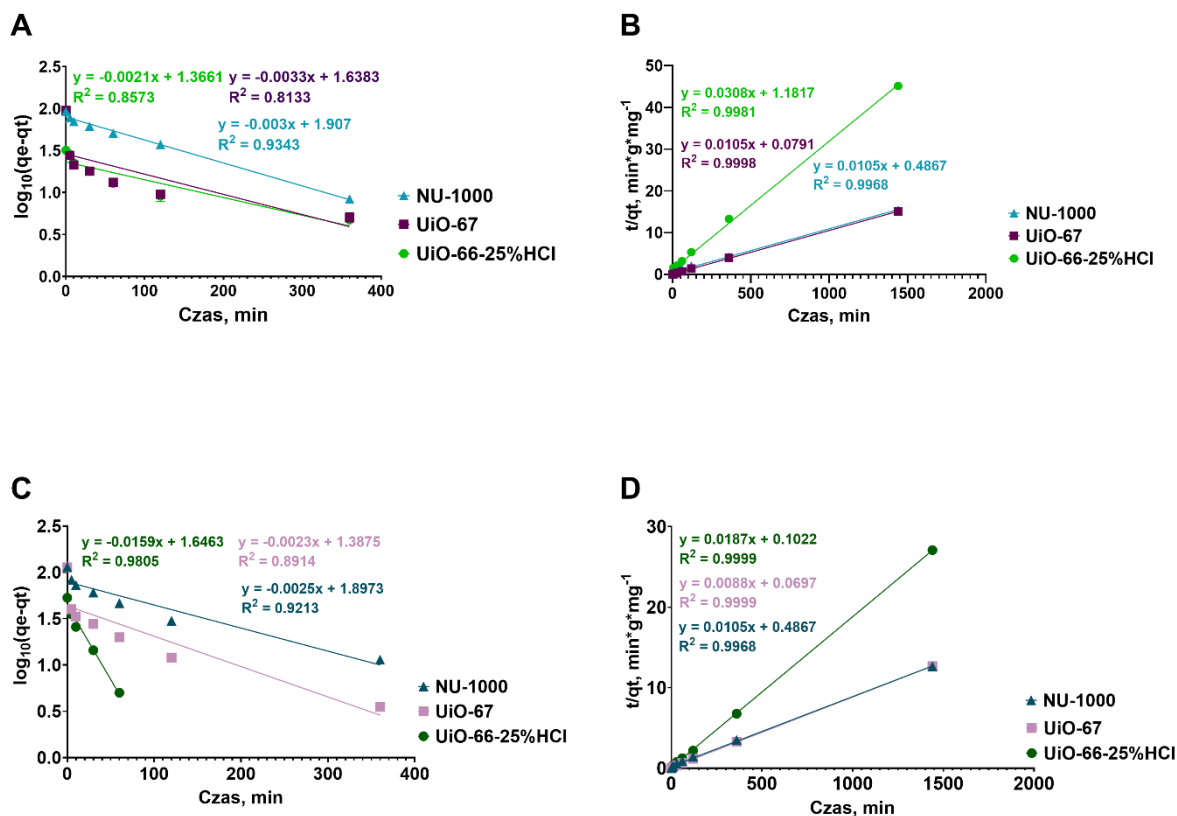
Jak już wspomniano powyżej, proces adsorpcji morfiny został przeprowadzony zarówno w wodzie destylowanej, jak i roztworze SBF, co przedstawiono na Rysunku 57. Największą efektywnością procesu cechuje się materiał NU-1000, który jest w stanie zaadsorbować aż około 65 % morfiny. Ponad to sorpcja przebiega stopniowo, a połowa maksymalnej ilości narkotyku zostaje usunięta w ciągu pierwszej godziny trwania procesu. Materiały UiO-66-25%HCl oraz UiO-67 są znacznie mniej skuteczne. Ich wydajność wynosi kolejno 21 % oraz 46 %. W przypadku UiO-66-25%HCl kinetyka adsorpcji jest zbliżona do NU-1000. Połowa ilości zostaje usunięta do 1 h. Taki profil wydaje się skuteczny, ale przede wszystkim bezpieczny. Morfina jest adsorbowana stopniowo, co ogranicza możliwość wystąpienia szoku fizjologicznego. Eliminuje też potencjalne zagrożenie życia związane z zbyt szybkim usunięciem narkotyku z organizmu. Kinetyka adsorpcji morfiny z roztworu SBF na MOFach ma, w eksperymencie, większe znaczenie, gdyż poprzez obecność określonych jonów, odzwierciedla kinetykę panującą w organizmie człowieka. Profile kinetyczne w roztworze SBF znacznie różnią się od tych otrzymanych dla adsorpcji w wodzie destylowanej. Przede wszystkim dla każdego materiału obserwujemy wzrost wydajności procesu. Najefektywniejszym MOFem pozostaje NU-1000, gdzie ilość usuniętej morfiny sięga ponad 90 %. Czyni to materiał najskuteczniejszym, gdyż zdolny jest usunąć praktycznie całość zażytego przez człowieka narkotyku. Dodatkowo kinetyka adsorpcji jest stopniowa i kontrolowana. Nie obserwujemy nagłej sorpcji morfiny, a jedynie jej powolne usunięcie. Z jednej strony zachowany zostaje bezpieczny profil kinetyczny. Z drugiej natomiast przebiega na tyle szybko, by pełnić swoją rolę w odtruwaniu organizmu. Dla UiO-66-25%HCl oraz UiO-67 wydajność procesu wzrasta, choć wzrost nie jest tak znaczny. Skuteczność usuwania morfiny wynosi kolejno około 29 % dla

UiO-66-25%HCl oraz około 52 % dla UiO-67. Kinetyka również zachowuje bardziej stopniowy i kontrolowany charakter. Kontakt sieci metaloorganicznych z jonami rozpuszczonymi w roztworze SBF przyczynia się do wzrostu wydajności adsorpcji, ale z zachowaniem korzystnego i bezpiecznego dla człowieka profilu kinetycznego. Wzrost skuteczności usuwania narkotyku związany jest z wykształceniem się na powierzchni sieci metaloorganicznych dodatkowej warstwy w postaci hydroksyapatytu [352], [354], [355], [356]. Ta dodatkowa powłoka MOFa powoduje zwiększenie powinowactwa struktury metaloorganicznej do związków organicznych, a tym samym do bardziej skutecznej adsorpcji [352]. Potwierdzeniem wykształcenia się hydroksyapatytu na UiO-66-25%HCl oraz UiO-67 jest obecność dodatkowego refleksu na dyfraktogramie (Rysunek 53A). Hydroksyapatyt nie jest obserwowalny dla NU-1000, co może być związane z bardzo rozbudowanym charakterem materiału i jego znaczną opornością chemiczną. Mimo to, obserwujemy również wzrost wydajności adsorpcji. Zależność ta została przez nas zaobserwowana we wcześniejszych badaniach [184] i potwierdzona w literaturze [352], [354], [355], [356]. Odwołując się do dawek terapeutycznych, w przypadku silnego chronicznego bólu, podawane jest od 5 mg do 20 mg morfiny [363]. Ilości powyżej wartości granicznej mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia i życia człowieka, a tym samym powodować wystąpienie skutków przedawkowania [363]. Bazując na tych danych oraz na przeprowadzonych procesach adsorpcji, widzimy, że w każdym przypadku, niezależnie od zastosowanego medium, ilości powyżej 20 mg mogą zostać zaadsorbowane. Jest to oczywiście silnie zależne od początkowego stężenia morfiny, przeprowadzone doświadczenie potwierdza, że stosując 1 g sieci metaloorganicznej jesteśmy w stanie efektywnie usunąć morfinę z organizmu człowieka. Kolejno 97 mg morfiny oraz 91 mg morfiny może zostać usunięte za pomocą 1 g UiO-67 oraz NU-1000. Dla UiO-66-25%HCl wartość ta wynosi około 32 mg. Osiągamy więc zdolności adsorpcji, takiej ilości morfiny, która realnie może zagrażać życiu człowieka. Podkreśla to wysoką wydajność zaproponowanych materiałów, a także ich użyteczność. Poza zachowaniem bezpiecznych profili kinetycznych, proces z zastosowaniem MOFów jest wysoce skuteczny i efektywny.



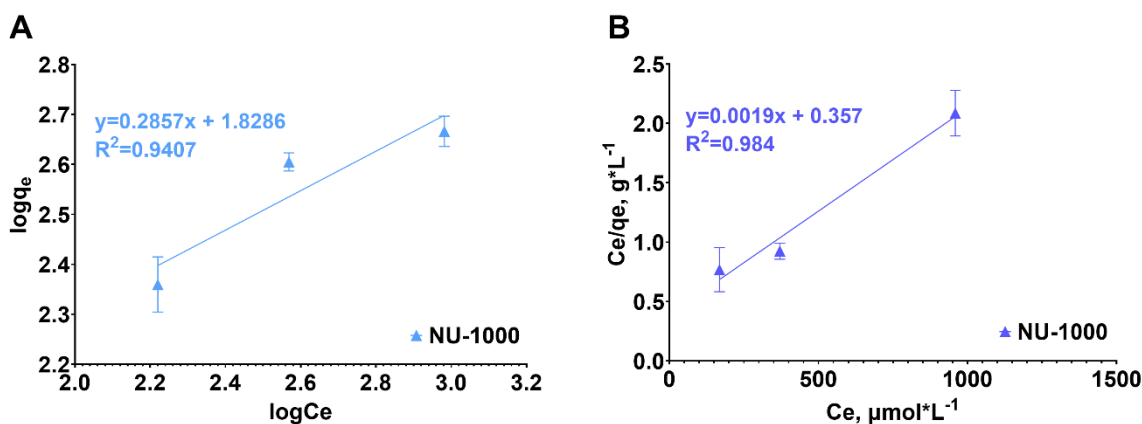
Rysunek 57. Profile adsorpcji MORPH na sieciach Zr-MOF w (A) H₂O; (B) SBF.

Na rysunku poniżej (Rysunek 58) przedstawiono izotermy pseudo-pierwszego i pseudo-drugiego rzędu dla adsorpcji MORPH zarówno w wodzie destylowanej jak i w roztworze SBF. Bazując na równaniach kinetycznych, szczególnie z uwzględnieniem współczynnika dopasowania R^2 , kinetykę adsorpcji MORPH w wodzie destylowanej i roztworze SBF możemy opisać jako pseudo-drugiego rzędu. Proces jest zależny od stężenia, jednak nie jest to zależność prostoliniowa. Zmniejszające się stężenie narkotyku może wpłynąć na wydłużenie czasu trwania procesu. Model jest często adekwatny dla organicznych adsorbentów, gdzie adsorpcja zachodzi wieloetapowo.



Rysunek 58. Izotermy I (A,C) i II (B,D) rzędu procesu usuwania MORPH na materiałach Zr-MOF z (A,B) H_2O ; (C,D) SBF.

Rysunek 59 przedstawia izotermy adsorpcji opisane modelem Freundliacha oraz Langumira. Za pomocą zastosowanych modeli opisywana jest adsorpcja heterogeniczna. Model Frenudliacha ma bardziej uniwersalnych charakter, natomiast model Langumira uwzględnia wiele dodatkowych parametrów dotyczących zastosowanego adsorbentu [353].



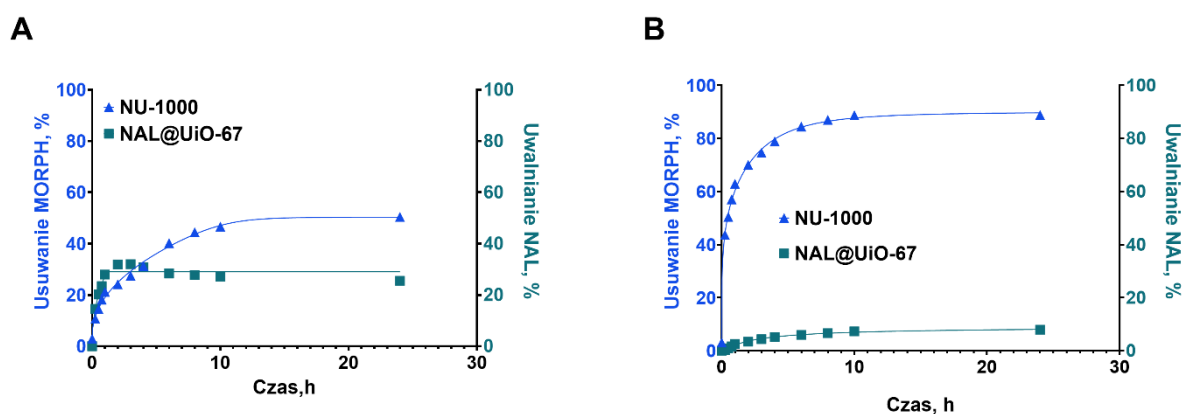
Rysunek 59. Izotermy (A) Freundliacha i (B) Langumira dla sorpcji MORPH na NU-1000 w H_2O .

12.2.3. *Dualny system detoksykacji – adsorpcja MORPH i uwalniania NAL*

Celem opracowania dualnego systemu detoksykacji, przeprowadzono doświadczenie polegające na równoczesnej adsorpcji MORPH z wodnego roztworu oraz roztworu MORPH w SBF na materiale NU-1000 oraz wydzieleniu NAL z kompozytu NAL@UiO-67. Nalokson jest związkiem stosowanym jako antidotum podczas przedawkowania opioidami. Takie podejście ma zagwarantować działanie dualne – adsorpcję toksyny (narkotyku) oraz podanie antidotum. Na Rysunku 60 przedstawiono wyniki równoczesnej adsorpcji MORPH oraz uwalniania NAL. Choć w obu przypadkach wydajność procesu spada, nadal zostaje ona zachowana na zadowalającym poziomie, zapewniającym skuteczność zaproponowanego rozwiązania. W przypadku roztworu wodnego, NU-1000 jest w stanie zaadsorbować około 50 % MORPH, natomiast z kompozytu NAL@UiO-67 zostaje uwolnione około 25 % antidotum. Profil adsorpcji morfiny jest kontrolowany, a większa część maksymalnie zaadsorbowanej ilości zostaje usunięta przez pierwsze 2 godziny trwania procesu. W przypadku uwalniania naloksonu, większa część leku zostaje uwolniona przez pierwsze 45 minut procesu, jednak związek uwalnia się nadal przez 24 godziny, a kinetyka zachowuje stopniowy i przedłużony charakter. Badania prowadzone w roztworze SBF zachowują wcześniej opisane zależności. Dokładniej, adsorpcja przebiega z większą wydajnością, sięgającą ponad 88 %, natomiast wydajności uwalniania NAL spada do około 8 %. Związane jest to z wpływem jonów rozpuszczonych w roztworze na sieć metaloorganiczną. W zależności od aplikacji i rodzaju sieci, może mieć inhibujący lub nie efekt. Szczególnie ważną, obserwowaną zależnością, jest bardziej kontrolowany i stopniowy charakter zarówno adsorpcji narkotyku, jak i uwalniania leku. W przypadku uwalniania NAL jest to szczególnie istotne, ponieważ zapewnia utrzymanie dawki terapeutycznej w osoczu pacjenta. Eliminuje to konieczność częstego dawkowania, co jest aktualnie dużym problemem, jeśli chodzi o aplikacje naloksonu podczas przedawkowania. Dokładny charakter i pożądane profile uwalniania NAL zostały opisane w rozdziale 10. Przeliczając wartości procentowe na wartości masowe, możemy zaobserwować, iż zarówno w przypadku adsorpcji, jak i uwalniania, wymagane ilości zostały osiągnięte. W przypadku uwalniania NAL, zalecane jest podawanie około 0.1 mg – 0.3 mg związku co około 1 – 2 godziny. Jest to związane z krótkim czasem połowicznego rozpadu NAL. Stosując 1 g kompozytu NAL@UiO-67, jesteśmy w stanie osiągnąć stopień uwalniania NAL na poziomie 12 mg przez 24 godziny. Jest to dawka znacznie większa od tej

zalecanej. Jednakże, możliwe jest zastosowanie mniejszej ilości kompozytu, tak by zapewnić zalecane dawkowanie, a przy tym przedłużyć czas działania leku, dzięki zastosowaniu odpowiednich nośników opartych o sieci metaloorganiczne. Odwołując się do procesu adsorpcji, konieczne jest zastosowanie materiału o zdolności sorpcyjnej powyżej 20 mg. Stosując NU-1000 jesteśmy w stanie zaadsorbować znacznie większe ilości MORPH, sięgające nawet 270 mg. Adsorpcja przebiega stopniowo i bardzo efektywnie przez cały czas trwania procesu, zachowując bezpieczny dla pacjenta profil kinetyczny.

Zaproponowane podejście umożliwia zaprojektowanie dualnego systemu detoksykacji organizmu, opartego o sieci metaloorganiczne. Możemy zaobserwować, zmniejszenie wydajności procesów uwalniania i adsorpcji w przypadku równoczesnego zastosowania dwóch sieci metaloorganicznych o odmiennej aplikacji, jednak z zachowaniem ich skuteczności.



Rysunek 60. Równoczesna adsorpcja MORPH i uwalniania NAL w (A) H₂O; (B) roztworze SBF.

12.2.4. Wnioski

Zastosowanie sieci metaloorganicznych jako nowoczesnych, adsorbentów medycznych wydaje się być podejściem przyszłościowym. Ich wysoka skuteczność, efektywność, a przy tym bezpieczny profil adsorpcji opioidów, takich jak morfina, potwierdzają możliwość ich praktycznej aplikacji. Biorąc pod uwagę, rosnącą liczbę ludzi uzależnionych od opiatów, a także równoczesny brak na rynku odpowiednich adsorbentów, usuwających narkotyki z organizmu, zastosowanie MOFów jako tego typu materiałów jest słuszne. Przeprowadzone badania potwierdzają ich wysoką wydajność w usuwaniu morfiny z ciała człowieka. Zaadsorbowane ilości są znacznie wyższe niż

stosowane, podczas bólu, dawki terapeutyczne, a przedstawione krzywe kinetyczne, obrazują stopniowy, kontrolowany, a przy tym skuteczny efekt. Morfina adsorbowana jest nie tylko efektywnie, ale również bezpiecznie, co ma szczególnie duże znaczenie podczas usuwania związków psychoaktywnych, biorąc pod uwagę zagrożenie zdrowia czy życia, wynikające z ich zbyt szybkiego usunięcia. Idąc o krok dalej, postanowiono zaprojektować dualny system detoksykacji organizmu. Opierał się on na dwóch materiałach typu MOF. Jeden z nich pełnił rolę adsorbenta, drugi natomiast nośnika antidotum, stosowanego podczas przedawkowania opioidów – naloksonu. Bazując na wynikach adsorpcji MORPH, opisanych w rozdziale powyżej oraz badaniach profili uwalniania NAL, opisanych w rozdziale 10.3, wybrane zostały następujące sieci metaloorganiczne: NU-1000 jako adsorbent oraz NAL@UiO-67 jako nośnik załadowany lekiem. Równoczesne badanie sorpcji i uwalniania wykazało się obniżoną wydajnością w porównaniu do eksperymentów prowadzonych odrębnie. Mimo tego, zachowano odpowiednie dawki, zarówno jeśli chodzi o bezpieczną adsorpcję morfiny, jak i terapeutyczne dawki naloksonu. W obydwu przypadkach profile uwalniania są kontrolowane i stopniowe, a jeśli chodzi o uwalnianie NAL powolne, co sprzyja podtrzymaniu dawki terapeutycznej w krwi pacjenta. Zaprezentowane rozwiązanie jest więc skuteczne, a przedstawione badania, mogą być inspiracją do dalszych badań przedklinicznych. Odratowanie organizmu za pomocą sieci metaloorganicznych jest przyszłościowym i uzasadnionym podejściem. Konieczny jest jednak odpowiedni dobór materiałów typu MOF oraz ich ilości.

12.3. Usuwanie benzodiazepin za pomocą adsorbentów opartych o sieci metaloorganiczne

Brak medycznych adsorbentów, dostępnych na rynku, jest dużym problemem nie tylko jeśli chodzi o nadużywanie substancji psychoaktywnych, ale również biorąc pod uwagę rosnącą liczbę przedawkowań leków z grupy benzodiazepin (BZD). Obecnie BZD są jednymi z najczęściej przepisywanych leków, stosowanych w leczeniu stanów lękowych, niepokoju oraz problemów ze snem. Choć efektywność ich działania jest bardzo wysoka, leki z tej grupy wywołują szereg skutków ubocznych, przejawiający się głównie podczas zbyt długiego i nieodpowiedniego stosowania BZD. Wzrasta wówczas ryzyko wystąpienia insomni, zaburzeń funkcji poznawczych, a nawet choroby Alzheimera. Szczególnym problemem, związanym z zbyt długim stosowaniem benzodiazepin jest

problem uzależnienia. Zazwyczaj zalecane jest krótkie stosowanie BZD, wynoszące od 2 do 4 tygodni. W krajach europejskich odnotowano występowanie skutków ubocznych długoterminowych terapii benzodiazepinami u 3 % populacji [364]. Do najczęściej stosowanych leków z tej grupy, zaliczamy diazepam czy lorazepam. Związki te zaliczane są do tzw. agonistów receptorów benzodiazepinowych (*benzodiazepine receptor agonist*, BZRA). Obecnie są one stosowane u około 5 % ludzi na całym świecie, jednak odnotowywany jest wzrost liczby przepisywanych benzodiazepin wraz z wiekiem [365]. Diazepam jest lekiem o różnorodnym działaniu, stosowanym nawet w leczeniu uzależnienia od alkoholu. Jego działanie polega na wiązaniu się do receptorów zlokalizowanych w mózgu i rdzeniu kręgowym, co prowadzi do zahamowania wydzielania kwasu gamma aminomasłowego GABA. Podczas jego rozkładu, powstają metabolity, takie jak temazepam, nordiazepam czy oksazepam, wykazujące się wysoką aktywnością oraz długim czasem połowicznego rozpadu, co podnosi skuteczność leczenia diazepamem [366]. Popularność leczenia z użyciem benzodiazepin z roku na roku wzrasta. Równocześnie wzrasta liczba nielegalnych substancji psychoaktywnych działających jak benodiazepiny. Pierwszy taki związek odkryty został w 2007 roku i był to fenazepam [367]. Rosnąca popularność, a tym samym nieprawidłowe stosowanie BZD przyczynia się do wzrostu liczby ludzi uzależnionych, a nawet zgonów z tego powodu [367]. Obecnie istnieją kilka sposobów walki z objawami nadużycia BZD. Jednym z nich jest płukanie żołądka [9] czy jelita [342], co wiąże się z fizyczną ingerencją, a także wymaga obecności wykwalifikowanego personelu medycznego. Zabieg wywołuje również uczucie dyskomfortu. Innym sposobem jest podanie tzw. antidotum, a więc związku, który wywołuje efekt antagonistyczny do BZD [368]. Takim związkiem jest przykładowo flumazenil, którego specyfikę działania opisano w rozdziale 10.4. Nie są znane materiały adsorbujące związki psychoaktywne z organizmu człowieka, działające tak jak węgiel aktywny. Węgiel aktywny nie może być stosowany podczas usuwania substancji tego typu między innymi ze względu na zbyt szybką kinetykę adsorpcji, a co za tym idzie zagrożenie życia człowieka, związane z możliwością wystąpienia tachykardii czy odwodnienia, o czym również była mowa powyżej [182], [187]. Luka ta daje naukowcom wiele możliwości.

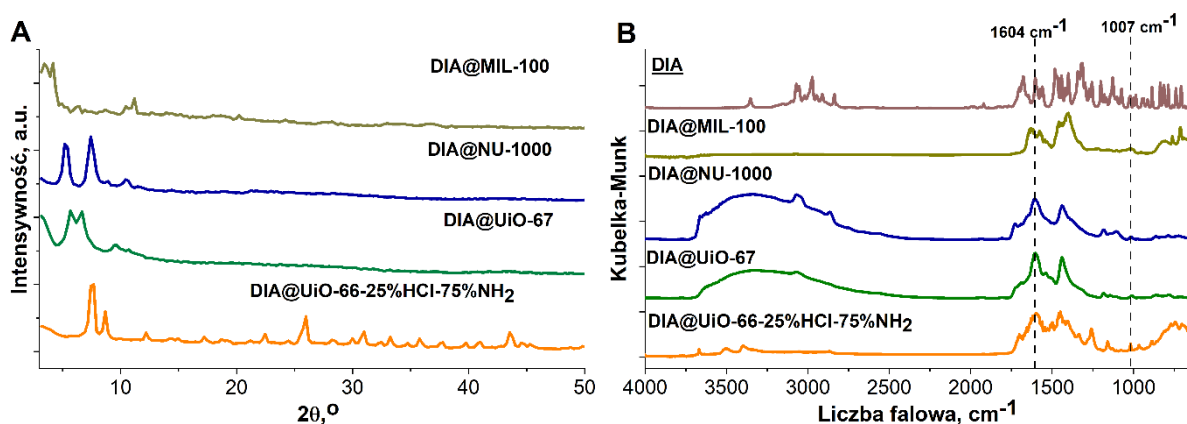
W związku z przedstawionym problemem i jego rosnącą skalą, zaproponowano zastosowanie sieci metaloorganicznych jako adsorbentów benzodiazepin. Wytypowano nietoksyczne i biogodne materiały typu MOF, które zostały użyte w procesie sorpcji

diazepam. Badania miały na celu zastosowanie sieci metaloorganicznych jako nowoczesnych, potencjalnych medycznych adsorbentów stosowanych podczas przedawkowania substancji psychoaktywnych. W rozdziale poniżej opisano przebieg i wyniki doświadczenia.

12.3.1. Charakterystyka materiałów kompozytowych DIA@MOF otrzymanych po procesie adsorpcji

W przeprowadzonych badaniach wybrano cztery typy materiałów MOF: UiO-66-25%HCl-75%NH₂, UiO-67, NU-1000 oraz MIL-100. Trzy z nich posiadają w swojej budowie cyrkonowe centra metaliczne, MIL-100 natomiast składa się z żelazowej części metalicznej. Materiały zostały zsyntezowane, odpowiednio zaktywowane w warunkach podwyższonej temperatury i próżni, a następnie użyte w procesie sorpcji diazepam (DIA). Kompozyty otrzymane po adsorpcji leku, określono jako DIA@MOF, a następnie poddano charakterystyce fizykochemicznej. Proszkowa dyfrakcja promieni rentgenowskich pozwoliła na ocenę stabilności materiałów po przeprowadzonym procesie. Zauważono zachowanie krystalicznego charakteru materiałów DIA@UiO-66-25%HCl-75%NH₂ oraz DIA@NU-1000. W przypadku kompozytu DIA@UiO-67 obserwujemy utratę krystaliczności. Natomiast struktura DIA@MIL-100 została naruszona, co świadczyć może o zmniejszonej stabilności sieci metaloorganicznej należącej do tej rodziny. Zmniejszenie stabilności może następować pod wpływem długotrwałego kontaktu z medium (H₂O, roztwór SBF czy roztwór Ringera). Proces adsorpcji prowadzony jest przez 24 godziny, co powoduje długi czas kontaktu ze strukturą MOF, a tym samym może prowadzić do częściowej degradacji i zapadania się struktury w przypadku mniej stabilnych materiałów jak UiO-67 czy MIL-100 [45], [131], [149]. Dyfraktogramy kompozytów zostały przedstawione na Rysunku 61A. Widmo czystego diazepamu charakteryzuje się kilkoma typowymi pasmami. Jedno z nich występuje przy liczbie falowej wynoszącej 1007 cm⁻¹ i związane jest z drganiami wahadłowymi C-H [369]. Innymi pasmami są te występujące przy 1260 cm⁻¹, 1397 cm⁻¹ oraz 1437 cm⁻¹, odpowiadające kolejno za drgania rozciągające wiązania C=C [339], C-N [339] oraz drgania związane z deformacją pierścienia aromatycznego [369]. Typowym dla diazepamu pasmem jest to widoczne przy liczbie falowej wynoszącej 1604 cm⁻¹ identyfikowane jako drganie wiązania C=N [339], a także pasmo przy 3065 cm⁻¹ związane z aromatycznymi drganiami rozciągającymi CH [339]. Ponad to, pasmo występujące przy liczbie falowej równej 3022 cm⁻¹ odpowiada za

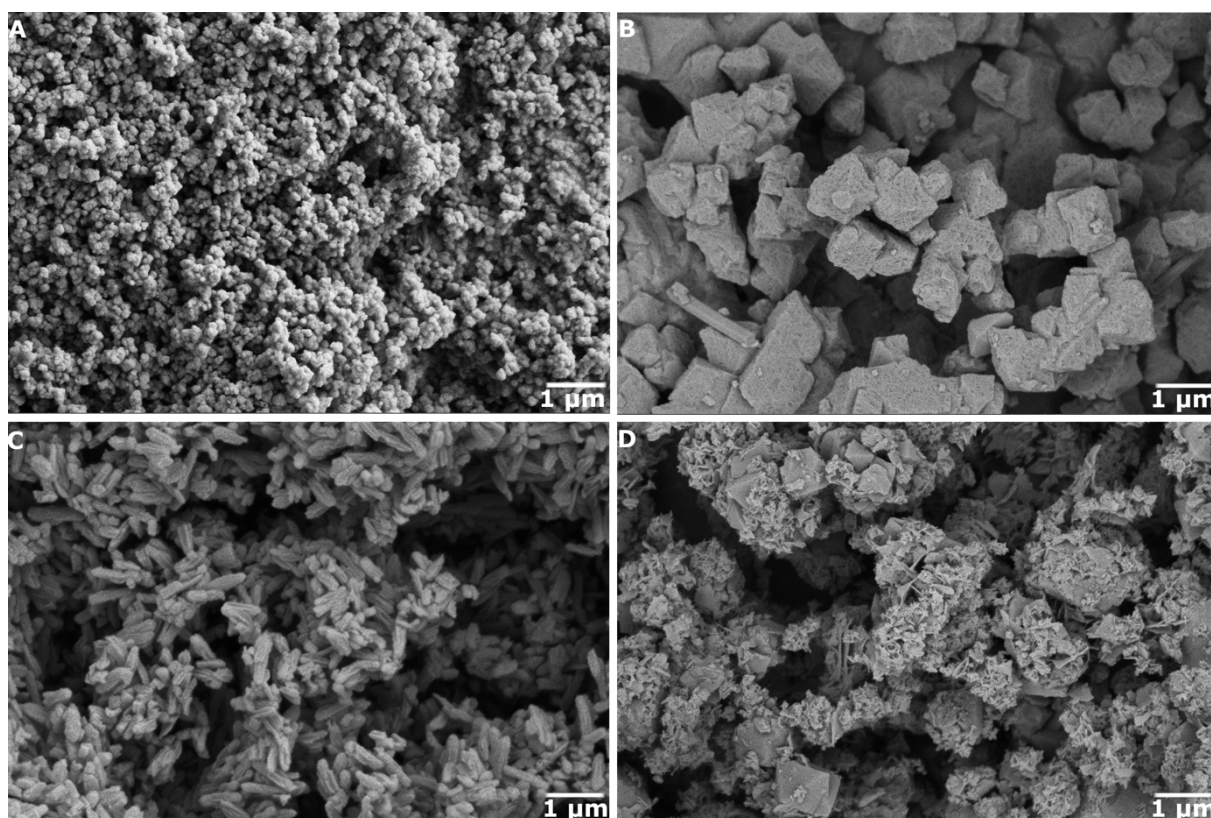
asymetryczne drgania rozciągające grupy $-\text{CH}_3$ [369]. Widma DRIFT materiałów kompozytowych podkreślają skuteczną adsorpcję diazepmu na sieciach metaloorganicznych. Wszystkie analizowane materiały tj. $\text{DIA@UiO-66-25\%HCl-75\%NH}_2$, DIA@UiO-67 , DIA@NU-1000 oraz DIA@MIL-100 charakteryzują się obecnością pasma przy 1007 cm^{-1} , które świadczy o obecności drgania wachadłowego C-H, pochodzącego od diazepamu [369]. Z kolei pasmo przy 1094 cm^{-1} odpowiada za drgania zginające N-CH_2 [369]. Dodatkowo we wspomnianych materiałach, z wyjątkiem DIA@MIL-100 obserwujemy obecność pasma przy liczbie falowej 1604 cm^{-1} . Pasma pochodzą od drgania wiązania C=N [339]. W kompozycie DIA@MIL-100 pasmo to występuje, jednak obserwujemy jego delikatne przesunięcie. Ponad to pasma przy 1260 cm^{-1} oraz 1397 cm^{-1} są widoczne na widmach DIA@UiO-66 oraz DIA@UiO-67 . Są one identyfikowane kolejno jako drganie rozciągające wiązania C=C [339] oraz drganie rozciągające wiązania C-N [369]. Na widmie DIA@MIL-100 obserwujemy również pasmo przy 1437 cm^{-1} , które związane jest z drganiami deformacyjnymi pierścienia aromatycznego [369]. Dodatkowo widoczne jest pasmo przy 1570 cm^{-1} utożsamiane z drganiami deformacyjnymi wiązania CH_2 [369]. Pasma przy 3065 cm^{-1} związane z aromatycznymi drganiami rozciągającymi CH widoczne jest na widmach dwóch materiałów kompozytowych: DIA@UiO-67 oraz DIA@NU-1000 [339].



Rysunek 61. (A) Dyfraktogramy XRD; (B) Widma DRIFT materiałów kompozytowych DIA@MOF .

Rysunek poniżej (Rysunek 62) przedstawia mikrofotografie kompozytów otrzymanych po procesie sorpcji. Skaningowa mikroskopia elektronowa daje nam możliwość oceny morfologii powierzchni materiałów. Na obrazach SEM można zauważyć znaczne różnice wielkości cząstek kompozytów. Najmniejszym rozmiarem cechują się materiały

DIA@UiO-66-25%HCl-75%NH₂ oraz DIA@NU-1000. W obydwu przypadkach rozmiar określić możemy jako nanometryczny. Jednakże kompozyty znacznie różnią się od siebie kształtem. DIA@UiO-66-25%HCl-75%NH₂ ma kształt kulisty, geometryczny. Natomiast DIA@NU-1000 występuje w postaci heksagonalnych pałeczek, przypominających pręciki. Powierzchnia obu kompozytów jest wysoce jednorodna. Znacznie większym rozmiarem cechują się kompozyty DIA@UiO-67 oraz DIA@MIL-100. Cząstki te cechują się wielkością około 1 μm. Ponadto, powierzchnie obu materiałów są niejednorodne. Na oktaedrycznych kryształach DIA@UiO-67 widoczne są również mniejsze kryształy, które mogą sugerować wykrystalizowanie się diazepamu zaadsorbowanego podczas badania. Na kryształach DIA@MIL-100 również widoczny jest nalot, dużo gęstszy niż dla DIA@UiO-67. Trudno jest ocenić kształt kryształów DIA@MIL-100, które wydają się geometryczne, jednak wysoce niejednorodne.

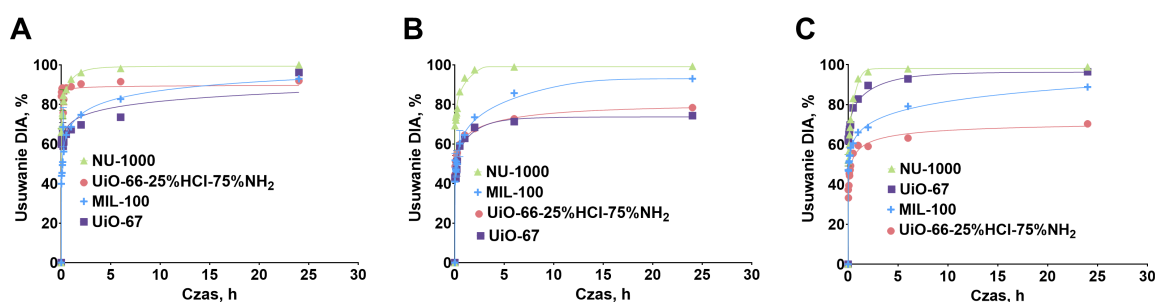


Rysunek 62. Mikrofotografie SEM wykonane dla (A) DIA@UiO-66-25%HCl-75%NH₂; (B) DIA@UiO-67; (C) DIA@NU-1000; (D) DIA@MIL-100.

12.3.2. *Profile adsorpcji diazepamu na sieciach MOF*

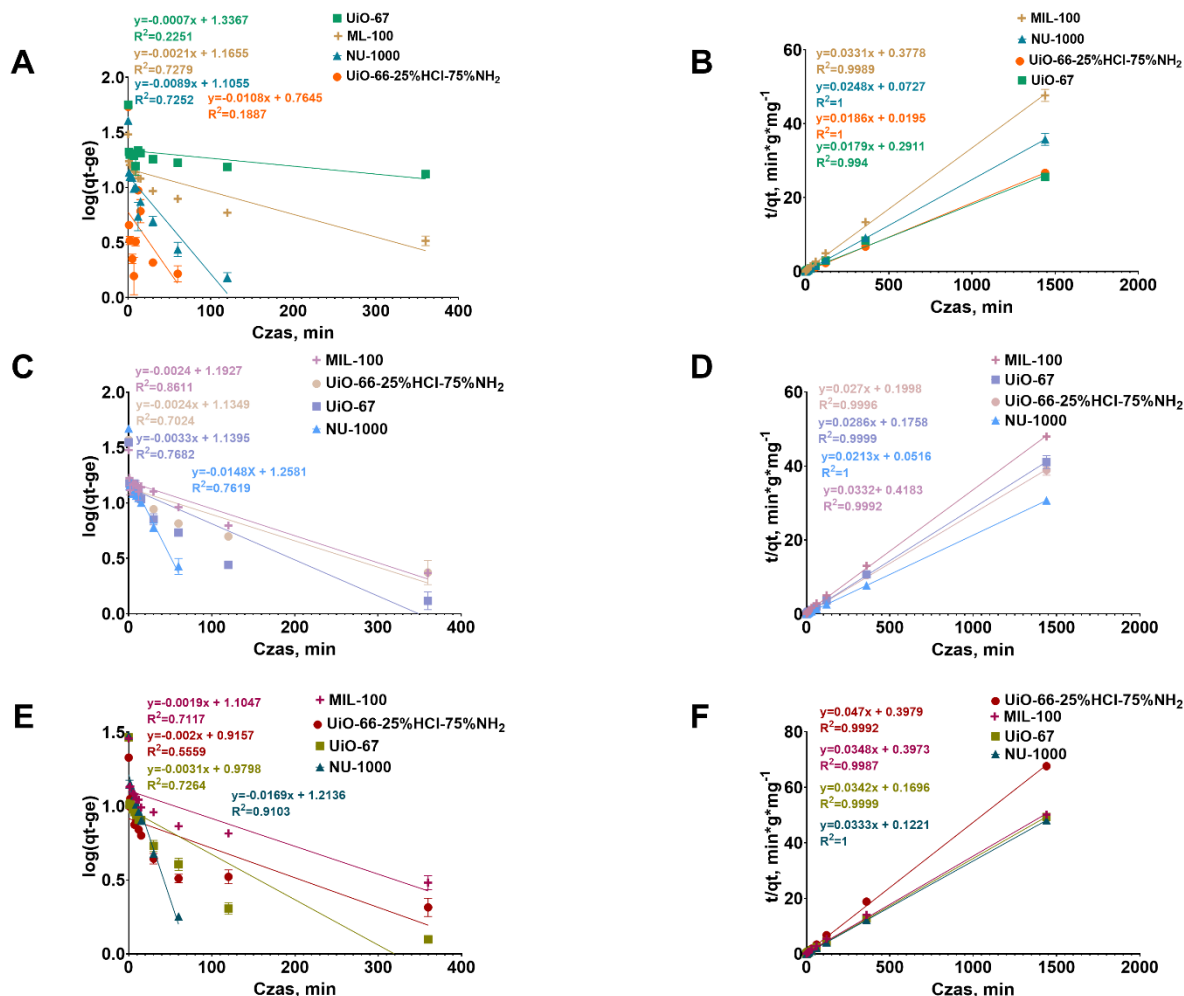
Sorpcja diazepamu została przeprowadzona w trzech różnych mediach: wodzie destylowanej (Rysunek 63A), roztworze SBF (Rysunek 63B) oraz roztworze Rinegra (Rysunek 63C). W przypadku badania adsorpcji w H_2O widzimy bardzo podobne profile kinetyczne. Niezależnie od rodzaju MOF, kinetyka adsorpcji DIA jest zbliżona, a co za tym idzie bardzo efektywna. W każdym przypadku usuwanie diazepamu osiąga wydajność powyżej 90 %. Najbardziej stopniowy charakter sorpcji możemy zaobserwować dla UiO-67 oraz MIL-100. Widoczna jest nie tylko wysoka pojemność sorpcyjna materiałów, ale również duże powinowactwo diazepmu do struktury MOFa. Diazepam w swojej budowie zawiera atom tlenu oraz atom azotu, które potencjalnie mogą brać udział w powstaniu wiązania wodorowego, co może zwiększać wydajność procesu. Sorpcja w roztworze SBF w przypadku NU-1000 oraz MIL-100 nie różni się od tej w wodzie destylowanej. Wydajność procesu zostaje zachowana, podobnie jak jej stopniowy charakter. Brak wpływu jonów rozpuszczonych w roztworze, może być związany z silnie hydrofobowym charakterem leku. Obecność jonów rozpuszczonych w roztworze SBF, nie zwiększa rozpuszczalności leku, czy nie powoduje jego degradacji. Wysoka efektywność procesu zostaje zachowana. Podobna sytuacja ma miejsce w przypadku badania wykonanego w roztworze Ringera dla NU-1000 oraz MIL-100. Obserwowalny jest natomiast spadek wydajności usuwania DIA za pomocą UiO-66-25%HCl-75%NH₂ oraz UiO-67 w roztworze SBF. Z jednej strony może być to spowodowane niską stabilnością chemiczną UiO-67. Pod wpływem długotrwałego kontaktu (24 godziny) UiO-67 z jonami zawartymi w roztworze, może dochodzić do zapadnięcia się struktury MOF, a tym samym utraty jego krystalicznego charakteru. Zmniejszenie porowatości materiału, powoduje zmniejszenie jego zdolności adsorpcyjnych. Materiał ten wrażliwy jest na zasadowe pH, zachowując stabilność w kwaśnych środowiskach [370]. W przypadku UiO-66-25%HCl-75%-NH₂ dochodzi najprawdopodobniej to oddziaływania jonów z grupami aminowanymi. Powoduje to powstanie dodatkowych interakcji, co utrudnia zaadsorbowanie się diazepamu. W roztworze Ringera wydajność adsorpcji DIA na UiO-67 zwiększa się i wynosi około 95 %. Profil zachowuje jednak swój stopniowy i kontrolowany charakter. Spadek efektywności procesu jest natomiast zauważany dla UiO-66-25%HCl-75%-NH₂. Sytuacja ta może być związana z większym powinowactwem protonów do grupy -NH₂ zlokalizowanej na powierzchni sieci metaloorganicznej. Kwaśne środowisko medium

oraz rozpuszczone w nim jony, mogą wchodzić w oddziaływania z grupami funkcyjnymi sieci metaloorganicznej. Powoduje to powstanie dodatkowych interakcji, a tym samym utrudnia przyłączenie się diazepamu i jego adsorpcję, zarówno w porach MOF, jak i na jego zewnętrznej powierzchni. W przeliczeniu na wartości masowe, 1 g sieci metaloorganicznej jest w stanie zaadsorbować od 21 mg do nawet 56 mg diazepamu, co zależne jest od środowiska i rodzaju MOFa. Wartość ta jest znaczna, w odniesieniu do terapeutycznych dawek leku, wynoszących 2 mg – 10 mg [371]. Podkreśla to wysoki potencjał sieci metaloorganicznych jako adsorbentów. Zastosowanie MOFów daje możliwość bezpiecznego, a co najważniejsze skutecznego usunięcia diazepamu.



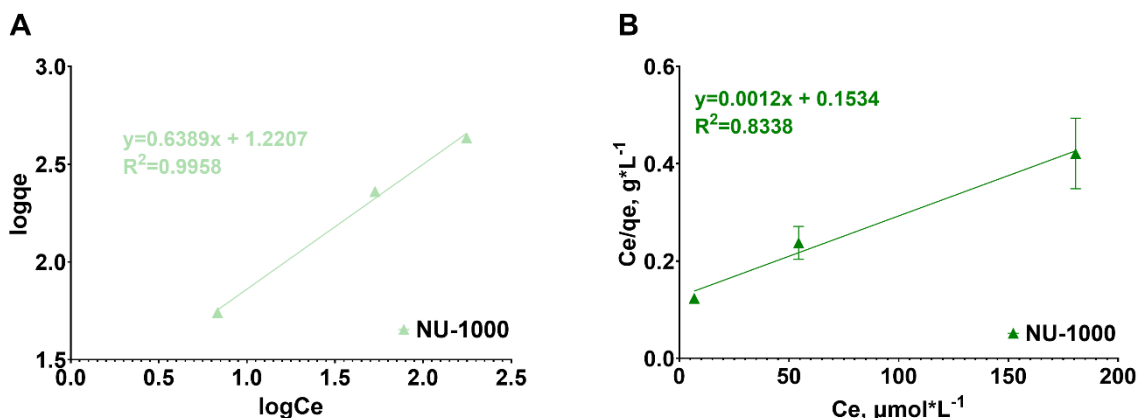
Rysunek 63. Profile adsorpcji DIA na sieciach MOF w (A) H_2O ; (B) SBF; (C) roztworze Ringera.

Na Rysunku 64 przedstawione izotermie pseudo-I oraz pseudo-II rzędu dla adsorpcji diazepamu. Kinetykę adsorpcji DIA na MOFach można definiować jako rzędu pseudo-II, co wiąże się z lepszym dopasowaniem tego modelu kinetycznego do procesu.



Rysunek 64. Izotermy I (A,C,E) i II (B,D,F) rzędu procesu usuwania DIA na materiałach MOF z (A,B) H₂O; (C,D) SBF; (E,F) roztworu Ringera.

Dodatkowo policzone zostały izotermy Langumira oraz Freundlicha (Rysunek 65). Modele te uwzględniają charakter procesu adsorpcji. Zgodnie z równaniami kinetycznymi, możemy stwierdzić, iż model izotermy Freundlicha jest bardziej odpowiedni dla danego procesu. Model ten cechuje się uniwersalnością, nie skupiając się na parametrach adsorbentu [353].



Rysunek 65. Izotermy (A) Freundlicha i (B) Langumira dla sorpcji DIA na NU-1000 w H₂O.

12.3.3. Wnioski

Przeprowadzone badania potwierdziły możliwość zastosowania sieci metaloorganicznych jako adsorbentów diazepamu. Ze względu na rosnącą liczbę nadużyć leków z grupy benzodiazepin, pojawiające się związki nowego typu o podobnym profilu działania czy nieodpowiednie stosowanie BZD, niezgodne z zaleceniami lekarza, problem przedawkowań jest duży i jak najbardziej aktualny. Brak medycznych adsorbentów, możliwych do zastosowania podczas przedawkowania substancji psychoaktywnych, pozostawia możliwości rozwoju i poszukiwania nowych materiałów. Sieci metaloorganiczne spełniają wymogi zarówno, jeśli chodzi o swoją biogodność jak i nietoksyczny charakter, ale także wysoką efektywność procesu. MOFy są w stanie skutecznie, ale równocześnie bezpiecznie usunąć DIA z organizmu człowieka. Kinetyka zachowuje stopniowy charakter oraz wysoką wydajność. Zaproponowane rozwiązanie wydaje się być zarówno przyszłościowym, jak i ekonomicznym, biorąc pod uwagę niskie koszty syntezy materiałów typu MOF.

13. Synteza leków antypsychotycznych, ich charakterystyka oraz badanie kinetyki uwalniania z sieci metaloorganicznych

W tym rozdziale rozprawy doktorskiej przedstawiono wyniki syntezy dwóch leków przeciwpsychotycznych – aripiprazolu oraz wortioksetyny. Synteza została wykonana metodami niekonwencjonalnymi, tj. z zastosowaniem promieniowania mikrofalowego lub/i ultradźwięków. Następnie w przypadku każdego z leku potwierdzono jego strukturę oraz czystość, po czym załadowano do sieci metaloorganicznej, celem utworzenia

materiałów kompozytowych, a następnie scharakteryzowano otrzymane kompozyty. Kolejnym etapem eksperymentu było określenie profili uwalniania leków antypsychotycznych do różnych środowisk, dokładniej wody destylowanej oraz roztworu SBF. Innowacyjnym podejściem badania było skupienie się na optymalizacji syntezy związków farmaceutycznych. Zaproponowano odejście od klasycznych form syntezy, celem zastosowania MW oraz US. Zastosowanie tego typu źródła energii pozwala nie tylko skrócić czas syntezy, czy zwiększyć czystość produktu końcowego, ale również umożliwia zminimalizowanie toksycznych rozpuszczalników organicznych. Obecnie, według norm przemysłu chemicznego, konieczna jest zamiana tradycyjnych form procesów, na nowoczesne, mniej energochłonne i bardziej ekologiczne. Dokonując syntezy alternatywnymi metodami, skupiono się na maksymalizacji wydajności i selektywności reakcji syntezy, zmniejszenie etapów pośrednich oraz zastosowaniu technik wcześniej nie opisanych w literaturze. Kolejnym krokiem było zastosowanie sieci metaloorganicznych typu MOF jako nowoczesnych nośników leków. Aplikacja sieci MOF miała na celu zapewnienie powolnego, stopniowego i kontrolowanego uwalniania leków, co powinno skutkować zminimalizowaniem skutków ubocznych terapii. Te biogodne materiały metaloorganiczne miały zaproponować nową formę dostarczania leków przeciwpsychotycznych.

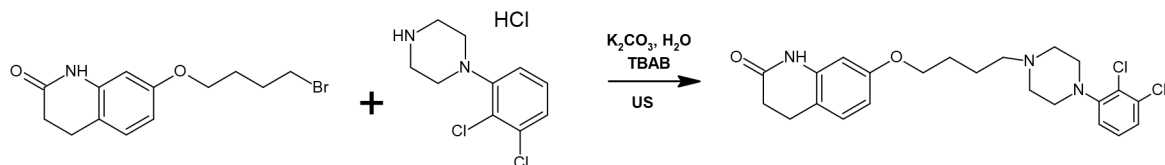
13.1. Synteza aripiprazolu, jego charakterystyka oraz badanie kinetyki uwalniania z sieci metaloorganicznych

Jak już wspomniano w rozdziale 9, aripiprazol (ARI) należy do jednych z najczęściej stosowanych leków antypsychotycznych. Choć stosowany jest głównie w leczeniu schizofrenii, wykazuje wysoką skuteczność w walce z objawami choroby dwubiegunowej czy epizodów maniakalnych. Lek ten jest komercyjnie dostępny od 2003 roku, jednakże w głównej mierze jego synteza odbywała się metodami klasycznymi, co również zostało wcześniej opisane [372]. Znane są jednak syntezy aripiprazolu z zastosowaniem promieniowania mikrofalowego [372] czy promieniowania mikrofalowego wspomaganego ultradźwiękami [238]. Synteza ARI poprzez sonikację nie jest obecnie praktykowaną metodą. Pod wieloma względami wykazuje ona przewagę nad innymi formami syntezy. W związku z powyższym, w przeprowadzonym eksperymencie zdecydowano się wykonać syntezę aripiprazolu za pomocą ultradźwięków. Wybrano dwa źródła promieniowania – sonikator oraz łąźnię

ultradźwiękową. Użycie łaźni pozwala na znaczne obniżenie kosztów syntezy, poprzez brak konieczności zastosowania dodatkowego sprzętu, ponadto ogranicza energochłonność procesu. Dodatkowo możliwe jest łatwe i szybkie zwiększenie skali produkcji. Wyniki syntezy, wraz z charakterystyką otrzymanych produktów zostały opisane w dalszej części rozdziału. Dodatkowo, skupiając się na obecnie znanych formach dostarczania, postanowiono zastosować nowe, innowacyjne systemy dostarczania leków – sieci metaloorganiczne. Arypiprazol podawany jest w tabletkach oraz jako zastrzyki domięśniowe. Choć czas jego połowicznego rozpadu jest długi, stężenie leku we krwi stabilizuje się dopiero po dwóch tygodniach brania leku [236], [373]. Zastosowanie sieci metaloorganicznych ma na celu ograniczenie dawkowania leku, a także zapewnienie utrzymania stałego jego poziomu w krwiobiegu chorego. Dodatkowo załadowanie leku do MOFa, pozwala na osiągnięcie przedłużonego i kontrolowanego uwalniania, a co najważniejsze protekcyjnego działania na cząsteczkę. Szkielet sieci metaloorganicznej, może potencjalnie przyczynić się do zminimalizowania skutków ubocznych stosowanie ARI, co przedawniono w literaturze [268], [304]. W badaniu wytypowano cztery sieci metaloorganiczne: UiO-66-25%HCl, UiO-67, MIL-100 oraz MIL-101. Dodatkowo jako próbę odniesieni wybrano laktozę, która posłużyła jako tradycyjny nośnik leku. Kompozyty zostały scharakteryzowane, a następnie porównano profile uwalniania ARI i wytypowano najkorzystniejszy nośnik.

13.1.1. Synteza arypiprazolu wspomagana ultradźwiękami

Synteza leku przeciwpsychotycznego została wykonana z zastosowaniem metod niekonwencjonalnych, dokładniej ultradźwięków porównując proces prowadzony z wykorzystaniem łaźni ultradźwiękowej oraz w sonikatorze. Reakcje różniły się zastosowaną amplitudą ultradźwięków oraz czasem trwania. W reakcjach zastosowane te same substraty i katalizator oraz stosunek molowy reagentów. Schemat reakcji został przedstawiony poniżej (Rysunek 66).



Rysunek 66. Schemat reakcji syntezy arypiprazolu (ARI).

Synteza aripirozolu prowadzona była jednoetapowo, obejmując reakcje pomiędzy 7-(4-bromobutoksy)-3,4-dihydro-2(1H)-chinolonem (BBQ), a 1-(2,3-dichlorofenyl)piperazyną (DCP), w stosunku molowym 1:1. Reakcja prowadzona była w środowisku wodnym, z dodatkiem węglanu potasu K_2CO_3 (3-krotny nadmiar molowy w stosunku do BBQ) oraz katalizatora przeniesienia fazowego – bromku tetrabutylamoniowego TBAB (0,1 mola w stosunku do BBQ). W przypadku łaźni ultradźwiękowej synteza prowadzona była w kolbie, natomiast w reakcji przy zastosowaniu sonikatora użyto szklanej probówki. Ilości dodanej wody różniły się w dwóch wariantach procesu. Dla procesu prowadzonego w łaźni ultradźwiękowej ilość ta wynosiła 20 mL, natomiast z zastosowaniem sonikatora, dodano 1 mL. Warto podkreślić różnicę w skali syntezy (przy zachowaniu stosunków molowych substratów), w pierwszym przypadku syntezę prowadzono z wykorzystaniem 1 g BBQ, w drugim natomiast stosując 150 mg substratu. Jeśli chodzi o czasy trwania reakcji, są one następujące. Synteza prowadzona w łaźni ultradźwiękowej trwała łącznie 2 godziny. Natomiast w przypadku reakcji prowadzonej w sonikatorze, łączny czas jej trwania wynosił 10 minut. Sonikacja odbywała się przy amplitudzie równej 70 % w trybie z interwałami – 10 sekund pracy i 10 sekund przerwy. W czasie trwania reakcji, sprawdzano jej postęp za pomocą chromatografii cienkowarstwowej (*Thin Layer Chromatography, TLC*). Jako eluent zastosowano chloroform i metanol w stosunku 9:1. Kolejnym krokiem było oczyszczanie produktu końcowego na drodze krystalizacji, w tym celu mieszaninę reakcyjną rozpuszczono w izopropanolu. Całość została podgrzana do temperatury przekraczającej temp. wrzenia rozpuszczalnika ($> 82^\circ C$). Po rozpuszczeniu składników, mieszaninę przesączono na gorąco na sączku karbowanym, a przesącz ochłodzono do temperatury pokojowej i umieszczono w $-15^\circ C$ na około 1 godzinę. Po tym czasie odsączono wykrystalizowany ARI i wysuszono na powietrzu po czym zważono. Poniżej zamieszczono tabelę podsumowującą z warunkami reakcji oraz wydajnościami.

Tabela 11. Warunki prowadzenia reakcji syntezy arypiprazolu wspomaganiej ultradźwiękami.

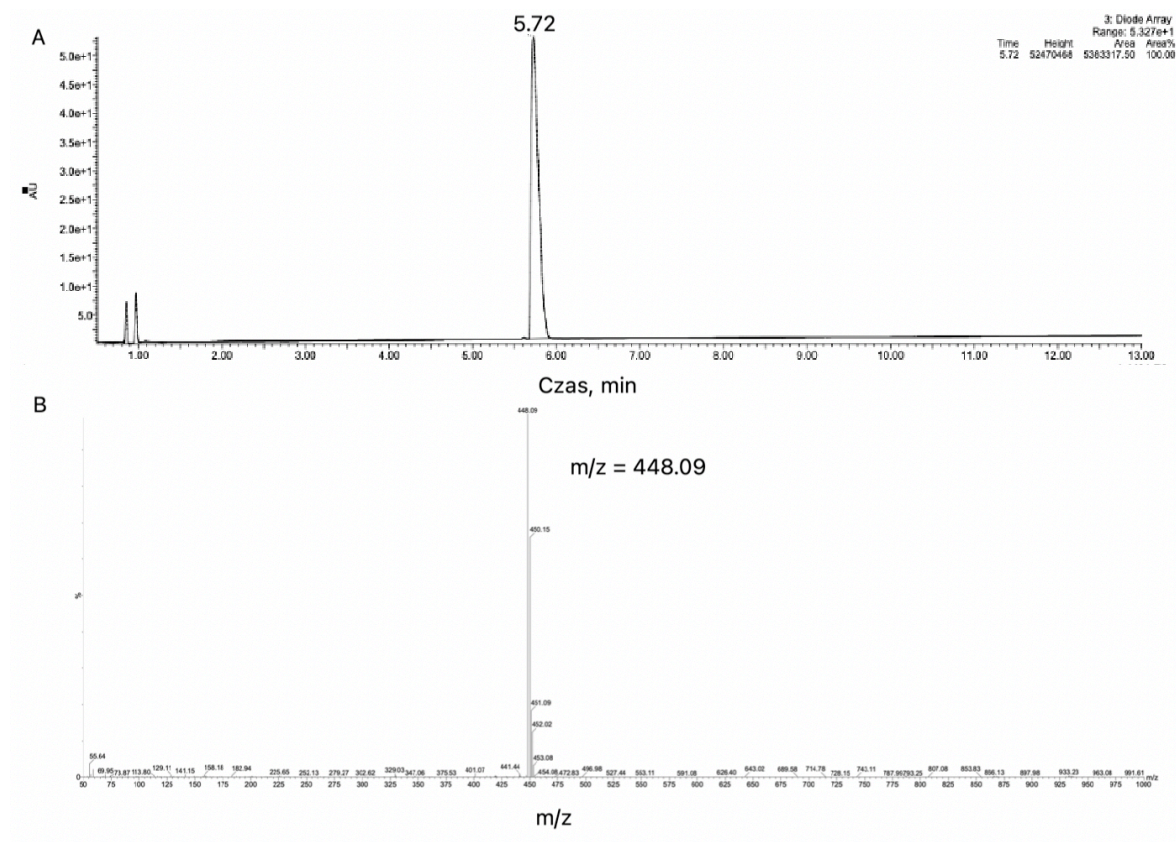
Rodzaj reakcji	Stosunek molowy BBQ:DCP: K ₂ CO ₃ :TBAB	Typ katalizator	Czas reakcji,	Wydajność reakcji,
			Min	%
Łaźnia ultradźwiękowa	1:1:3:0.1	TBAB	120	67
Sonikator			10	24

Zaproponowana metoda nie jest bezrozpuszczalnikowa, jednak zakłada zastosowanie wody, co równocześnie eliminuje konieczność użycia rozpuszczalników organicznych. Czyni to metodę nie tylko przyjazną środowisku, ale także ekonomiczną. Ponad to, jest ona szybka, a wydajność jest zadowalająca. Dodatkowo, zastosowany katalizator TBAB, wpływa na wzrost selektywności i wydajności reakcji [374].

13.1.2. Charakterystyka fizykochemiczna arypiprazolu

Zsyntezowany arypiprazol poddano badaniom fizykochemicznym, celem potwierdzenia poprawności syntezy. Pierwszym badaniem, mającym również ocenić obecność potencjalnych zanieczyszczeń było wyznaczenie temperatury topnienia ARI. Temperatura topnienia dla związku zsyntezowanego z zastosowaniem łaźni ultradźwiękowej wynosiła 135,1 °C – 135,8 °C, natomiast dla produktu z sonikatora 134 °C – 134,5 °C. Literaturowa temp. topnienia ARI wynosi natomiast 133°C – 148 °C [375], a więc zmierzone temperatury mieszczą się w zakresie literaturowym. Kolejnym badaniem, dokładnie potwierdzającym prawidłowość syntezy było badanie UPLC-MS. Wyniki przedstawiono na Rysunku 67. Na widmie widać bardzo wyraźny pik o wartości m/z wynoszącej 448. Jest to główny pik związku o masie równej masie molowej ARI. Na widmie można zauważyć również piki przy wartościach $m/z = 492$, $m/z = 450$, $m/z = 446$ oraz $m/z = 417$. Są one znacznie mniej intensywne i pochodzą z rozpadu cząsteczki ARI. Pik przy m/z równym 450 może stanowić izotopową formę arypiprazolu, co jest całkowicie normlanym i częstym przypadkiem, natomiast pik $m/z = 446$ może pochodzić od rozerwania wiązania np. w cząsteczce piperazyny i utraty grupy -CH₃ [375]. Ponad to, możemy przypuszczać, iż pik $m/z = 417$ pochodzi z degradacji cząsteczki. Może być skutkiem oderwania łańcuch bocznego piperazyny (-CH₂-N-CH₂-) [375]. Związek możemy jednak uznać za cechujący się wysoką czystością. Intensywność pików

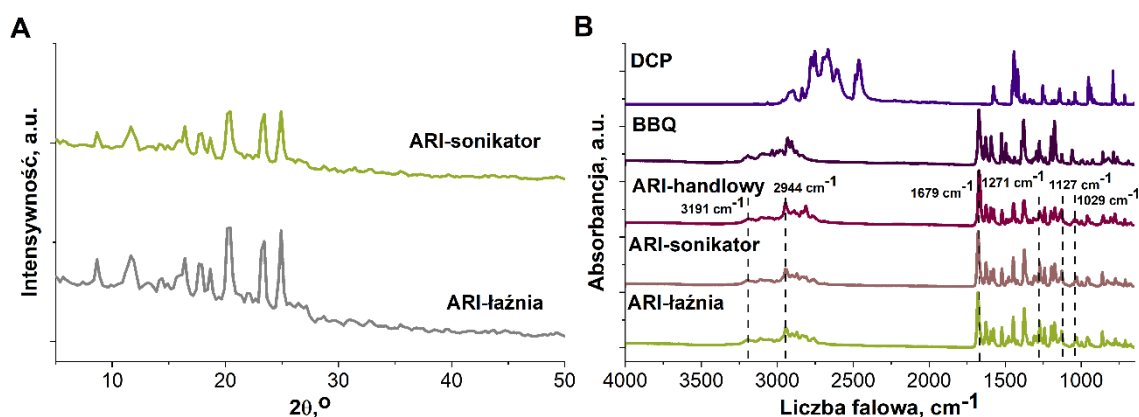
głównego $m/z = 448$ wynosi 100 %, co świadczy o jego wysokiej czystości. Czas retencji ARI wynosi $t_r = 5,72$ min. Pozostałe widoczne piki pochodzą najprawdopodobniej z degradacji arypiprazolu, nie stanowią dodatkowych zanieczyszczeń.



Rysunek 67. Widma (A) UPLC; (B) MS cząsteczki arypiprazolu.

Kolejnym badaniem była spektroskopia w podczerwieni FTIR wykonana techniką ATR. Zmierzone zostały widma dla produktów po reakcji, produktu wzorcowego, którym był handlowo dostępny arypiprazol, oraz dla substratów reakcji tj. BBQ i DCP. Sprawdzono również krystaliczność związku techniką XRD, a wyniki przedstawiono na Rysunku 68. Dyfraktogramy obu związków zsyntezowanych dwoma różnymi metodami potwierdzają krystaliczną strukturę cząsteczki. Badanie FTIR-ATR pozwala na dokonanie analizy porównawczej widma arypiprazolu komercyjnie dostępnego, a dwóch zsyntezowanych związków. Widzimy wizualne podobieństwo wszystkich trzech widm. Ponad to, poprzez porównanie widma ARI z widmami substratów, możemy określić, która część związku związana jest z danym substratem BBQ oraz DCP. Na widmach ARI widoczne są charakterystyczne dla cząsteczki związku pasma, co również stanowi dodatkowe potwierdzenie poprawności wykonanej syntezy. Pasma przy liczbie falowej równiej 1029 cm^{-1} związane jest z drganiem O-CH₂ [376]. Dodatkowo widoczne jest pasmo przy

1127 cm^{-1} pochodzące od drgania rozciągającego pomiędzy atomem C pierścienia aromatycznego, a chlorem C-Cl [377]. Kolejno dwa pasma przy 1236 cm^{-1} oraz 1271 cm^{-1} utożsamiane są z drganiami C-O w pierścieniu aromatycznym [376]. Obecność pasma przy liczbie falowej 1679 cm^{-1} związana jest z drganiem rozciągającym grup karbonylowej -C=O [377]. Natomiast pasmo przy 2944 cm^{-1} pochodzi od drgania wibracyjnego -CH₂ [376]. Dodatkowo obserwujemy pasmo o słabej intensywności przy 3191 cm^{-1} , odpowiadające za drgania rozciągające N-H cyklicznego amidu [376].

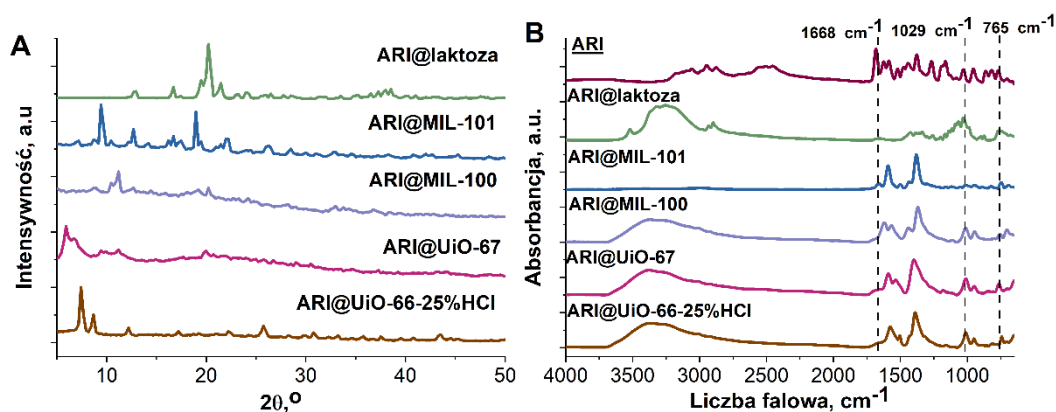


Rysunek 68. Charakterystyka zsyntezowanego arypiprazolu techniką (A) XRD; (B) FTIR-ATR.

13.1.3. Utworzenie materiałów kompozytowych oraz ich charakterystyka fizykochemiczna

Kolejnym krokiem badania było załadowanie arypiprazolu do sieci metaloorganicznej, celem utworzenia materiałów kompozytowych ARI@MOF. W przypadku każdego typu sieci metaloorganicznej, w 1 g kompozytu znajdują się 30 mg ARI. Materiały zostały poddane analizie fizykochemicznie technikami XRD oraz FTIR. Dyfraktogramy kompozytów zostały przedstawione na Rysunku 69A. Widoczne jest zachowanie krystalicznego charakteru materiałów, co podkreśla stabilność utworzonych kompozytów. W przypadku ARI@UiO-67 obserwujemy utratę krystalicznego charakteru materiału. Najprawdopodobniej doszło do zapadnięcia się struktury, co zostało również zaobserwowane w wcześniej opisanych badaniach. Analiza porównawcza dyfraktogramów pozwoliła na potwierdzenie efektywnego załadowania ARI do struktury sieci MOF. Pasma przy liczbach falowych 765 cm^{-1} oraz 1029 cm^{-1} , charakterystyczne kolejno dla, wiązania C-Cl oraz drgania O-CH₂, widoczne są na widmach wszystkich materiałów ARI@MOF [376]. Ponad to dla ARI@UiO-67, ARI@MIL-101 oraz

ARI@laktoza obserwujemy pasmo przy 1668 cm^{-1} , co odpowiada drganiom grupy karbonylowej -C=O [377]. Pasma jest nieznacznie przesunięte w porównaniu do czystego leku. Dodatkowo kolejne pasmo związane z drganiem wiązania C-Cl widoczne jest przy liczbie falowej 1127 cm^{-1} i obserwujemy je na widmach ARI@MIL-100, ARI@MIL-101 oraz ARI@laktoza [377]. Pasma identyfikowane jako drganie -CH_2 , występujące przy 2944 cm^{-1} , widoczne jest jedynie na widmie kompozytu składającego z arypiprazolu i laktozy [376].



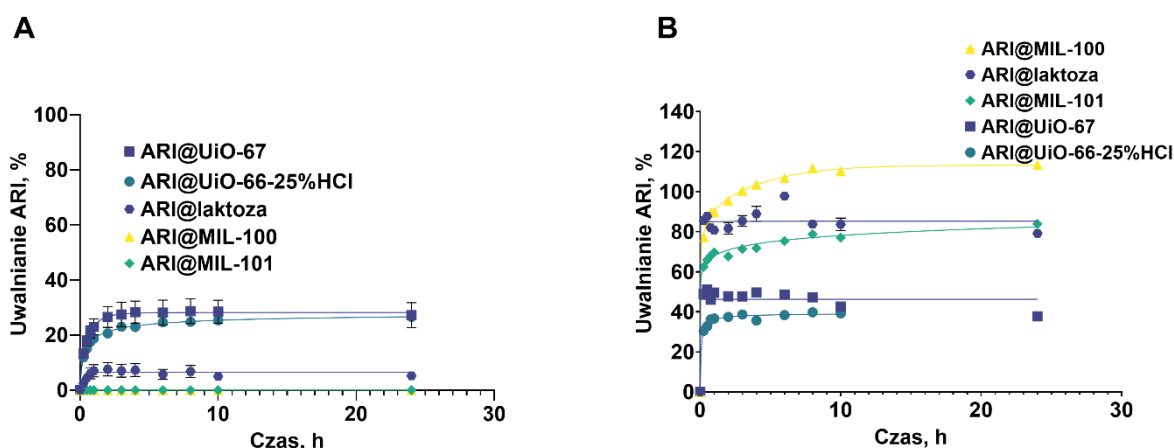
Rysunek 69. (A) Dyfraktogramy XRD; (B) Widma FTIR-ATR dla materiałów kompozytowych ARI@MOF.

13.1.4. Profile uwalniania arypiprazolu z materiałów kompozytowych ARI@MOF

Rysunek 70 przedstawia profile uwalniania ARI z materiałów kompozytowych ARI@MOF do dwóch różnych środowisk: wody destylowanej (Rysunek 70A) oraz roztworu SBF (Rysunek 70B). Jak widzimy, kinetyki znacznie różnią się, zarówno jeśli chodzi o rodzaj sieci metaloorganicznej, jak i środowisko. Skupiając się na uwalnianiu ARI do wody destylowanej, widzimy, że maksymalna wydajność procesu nie przekracza 30 %. Dokładniej wynosi on 28 % i osiągnięta jest dla kompozytu ARI@UiO-67. Na podobnym poziomie obserwujemy wydzielanie się leku z ARI@UiO-66-25%HCl. Spadek wydajności procesu jest notowany dla ARI@laktoza. Natomiast w przypadku kompozytów opartych na żelazie, tj. ARI@MIL-100 oraz ARI@MIL-101 uwalnianie leku zostaje całkowicie zahamowane. Lek nie wydziela się ze struktury. Może być to spowodowane silnym oddziaływaniem struktury sieci metaloorganicznej, w tym jonu żelaza, z cząsteczką arypiprazolu. Powstające interakcje ograniczają możliwość opuszczenia szkieletu przez cząsteczkę. Sytuacja ta może być również związana z dużymi

rozmiarem cząsteczki, a także obecnością grup polarnych takich jak grupa karbonylowa C=O. Dodatkowo struktura zawiera w swojej budowie dwa atomy chloru, które nadają jej hydrofobowych właściwości, w związku z czym związek niechętnie uwalnia się do środowisk wodnych, w których wykazuje również słabą rozpuszczalność. Mimo wszystko, obserwowalny jest bardzo stopniowy i kontrolowany charakter uwalniania ARI. Pozwala to na powolne uwalnianie leku, eliminując nagły wyrzut, znany jako efekt Bursta. Profil kinetyczny wydaje się być bardzo korzystny. Inna sytuacja, szczególnie jeśli chodzi o wydajność procesu jest obserwowalna w przypadku uwalniania ARI do roztworu SBF. W tym wariantcie uwalnianie z kompozytów ARI@MIL-100 oraz ARI@MIL-101 jest bardzo efektywne. Wydajność uwalniania z pierwszego kompozytu wynosi 100 %, natomiast z drugiego 83 %. Znaczne zwiększenie wydajności procesu może mieć związek z jonowym środowiskiem roztworu [308]. Jony rozpuszczone w SBF mogą wchodzić w dodatkowe oddziaływania z atomem tlenu (=O) oraz atomami chloru -Cl. Atom tlenu wykazuje elektroforowość, w związku z czym może przyciągać rozpuszczone w roztworze protony. Nowo powstałe oddziaływania mogą być silniejsze niż oddziaływania struktura MOFa – lek, w związku z czym lek chętniej opuszcza cząsteczkę. Dodatkowo sieci MIL-100 oraz MIL-101 wykazują słabą odporność chemiczną [131]. Częściowa degradacja i zapadanie się struktury, zmniejsza moc jej oddziaływania z lekiem co umożliwi opuszczenie cząsteczki przez lek [26], [143]. Uwalnianie na poziomie 80 % jest również obserwowalne dla ARI@laktoza. Jest to związane z częściowym rozpuszczeniem się laktozy w roztworze SBF, a co za tym idzie uwolnieniem leku. Zwiększenie efektywności procesu jest widoczne również dla ARI@UiO-66-25%HCl oraz ARI@UiO-67. Dla pierwszego z nich osiągnięta zostaje wydajność na poziomie 40 %, dla drugiego natomiast 50 %. W tym przypadku ponownie dochodzić może do interakcji jonów rozpuszczonych w roztworze z cząsteczką ariprazolu, szczególnie z atomami chloru, czy atomem tlenu. Choć sieć UiO-66-25%HCl wykazuje stabilność, powstałe oddziaływania mogą sprzyjać opuszczaniu leku, choć z mniejszą efektywnością niż dla ARI@MIL-100, ARI@MIL-101 czy ARI@laktoza. Profile uwalniania także są stopniowe i kontrolowane, jednak wyłącznie dla ARI@MIL-100 oraz ARI@MIL-101. W pozostałych przypadkach obserwujemy bardzo szybkie uwalnianie się leku. Dla kompozytu ARI@laktoza, profil uwalniania jest bardzo nagły, gdyż całość ARI uwalnia się już po około 15 minutach trwania eksperymentu. Taki profil kinetyczny nie jest korzystny, gdyż generować może tzw. efekty przejścia leku, a także osłabioną jego wydajność. Widzimy, że zamknięcie

ARI w szkielecie metaloorganicznym daje korzystne efekty, szczególnie jest chodzi o zapewnienie przedłużonego uwalniania, bez konieczności stosowania związków pomocniczych. Jeśli chodzi o ilości masowe, maksymalnie obserwujemy wydzielanie się 30 mg ARI, a minimalnie 5 mg. Są to ilości graniczne, jeśli chodzi o dawki terapeutyczne. Podawanie leków przeciwpsychotycznych cechuje się jednak dużą personalizacją, w zależności od stanu chorego, jego wieku i innych czynników fizjologicznych. Sieci metaloorganiczne umożliwiają wprowadzenie spersonalizowanego leczenia, nawet pod względem dostarczanych ilości.



Rysunek 70. Profile uwalniania ARI z kompozytów ARI@MOF do (A) H₂O; (B) SBF.

13.1.5. Wnioski

Przeprowadzone doświadczenie polegało na opracowaniu nowej metody syntezy aripiprazolu oraz doboru odpowiednich nośników tego leku antypsychotycznego. W syntezie związku posłużono się metodą z zastosowaniem ultradźwięków, co stanowi ekologiczny i ekonomiczny sposób syntezy, wpisujący się w obecne trendy. Spośród dwóch zaproponowanych metod – użycia sonikatora oraz łaźni ultradźwiękowej, możemy zauważyć, że synteza z wykorzystaniem łaźni jest bardziej wydajna. Ponadto, pozwala na syntezę znacznie w większej skali. Jest to jednak metoda, która cechuje się ponad dziesięciokrotnie dłuższym czasem trwania w porównaniu z procesem prowadzonym w sonikatorze. Należy tu podkreślić, że zaletą procesu prowadzonego w łaźni jest fakt, iż reakcja wymaga zastosowanie do syntezy bardzo podstawowego i taniego sprzętu powszechnie występującego w laboratoriach. Metody UPLC-MS oraz FTIR potwierdziły obecność oczekiwanego produktu. Metody, dzięki którym oceniano czystość produktu oraz dodatkowo potwierdzającym poprawność syntezy były pomiar

temperatury topnienia zsyntezowanego związku, UPLC-MS oraz TLC. Kolejnym krokiem było załadowanie ARI do struktur metaloorganicznych, ich charakteryzacja i ocena profili kinetycznych. Analiza XRD potwierdziła zachowanie krystalicznego charakteru materiałów, z wyjątkiem ARI@UiO-67, gdzie zaobserwowano utratę stabilności i degradację struktury. Badanie FTIR-ATR potwierdziło efektywne wprowadzenie ARI do MOFów. W przypadku profili uwalniania zaobserwowano znaczne różnice między uwalnianiem aripiprazolu do H₂O, a do roztworu SBF. Woda destylowana inhibituje uwalnianie ARI z ARI@MIL-100 oraz ARI@MIL-101, co związane może być z silnymi oddziaływaniami struktury MOFa, w tym atomu żelaza, z cząsteczką aripiprazolu. Ponadto, uwalnianie z ARI@laktozy osiąga niespełna 10 %. Dla ARI@UiO-66-25%HCl oraz ARI@UiO-67 wydajność nie osiąga 30 %. Wyniki w przypadku roztworu SBF prezentują się odmiennie. W tym wariancie jony rozpuszczone w roztworze wpływają na powstanie nowych oddziaływań z cząsteczką aripiprazolu. Dochodzi więc do zmniejszenia mocy oddziaływania związku z strukturą MOFa, co sprzyja wzrostowi wydajności procesu uwalniania API. Ponad to sieci takie jak UiO-67, MIL-100 czy MIL-101 oraz laktoza są niestabilne w roztworach jonowych, a ich słaba odporność chemiczna dodatkowo ułatwia opuszczenie struktury przez lek. Obserwujemy bardzo kontrolny i stopniowy charakter uwalniania dla kompozytów ARI@MIL-100 oraz ARI@MIL-101. Profil kinetyczny jest bardzo korzystny, nie obserwujemy takich zjawisk jak efekt Bursta. Ponadto, można przypuszczać, że powolne uwalnianie aripiprazolu, pozwala na stałe utrzymanie dawki terapeutycznej w osoczu pacjenta, a stałe stężenie może zapewnić pożądany efekt terapeutyczny. Widoczne są znaczne różnice w porównaniu z profilem kinetycznym ARI@laktoza, gdzie większa część leku uwalnia się przez pierwsze 15 min. Zastosowanie sieci metaloorganicznych opartych na żelazie wydaje się być bardzo obiecującym rozwiązaniem. Możliwe jest bowiem uzyskanie korzystnych kinetyk uwalniania aripiprazolu bez konieczności dodawania związków pomocniczych. Dodatkowo możliwa jest manipulacja dawką leku zamkniętą w strukturze MOF, co pozwala na opracowanie spersonalizowanych terapii.

13.2. Synteza wortioksetyny, jej charakterystyka oraz badanie kinetyki uwalniania z sieci metaloorganicznych

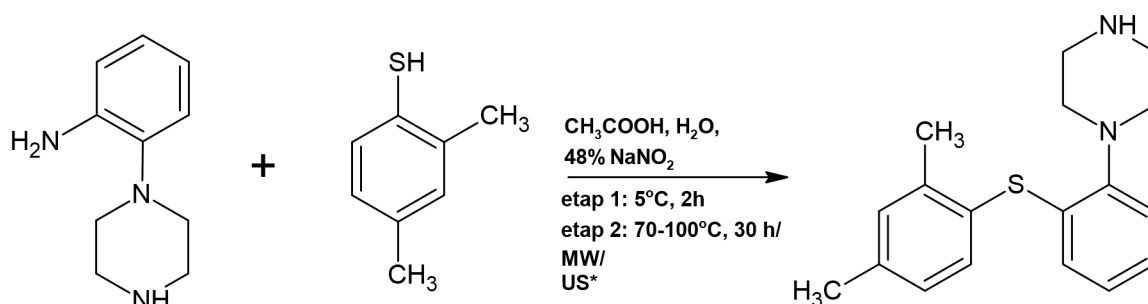
Kolejnym lekiem, szeroko stosowanym w leczeniu zaburzeń psychicznych, w tym także depresji, jest wortioksetyna. Substancja ta, podobnie jak aripiprazol, zawiera

układ *N*-piperazyny. Choć terapia przy zastosowaniu wortioksetyny jest dość częsta, obecnie znane metody syntezy, opierają się podejściu klasycznym, czyli na konwencjonalnych metodach syntezy. W poniższym rozdziale pracy doktorskiej, chciałabym przedstawić dwie alternatywne metody syntezy: wspomagane promieniowaniem mikrofalowym oraz ultradźwiękami. Dodatkowo przeprowadzono syntezę stosując podejście klasyczne, co posłużyło jako element porównawczy. Otrzymane związki zostały scharakteryzowane, a kolejnym korkiem było ich załadowanie do sieci metaloorganicznej. Wykorzystanie MOFów miało posłużyć jako innowacyjne podejście w dostarczaniu leku. Otrzymane materiały kompozytowe WO@MOF zostały scharakteryzowane, a następnie określono ich profile uwalniania do dwóch środowisk: wody destylowanej oraz roztworu SBF. Opracowanie nowych nośników wortioksetyny jest potrzebne, biorąc pod uwagę jedyną, obecnie dostępną drogę podania jaką jest forma doustna [378]. Najnowsze badania, przeprowadzone przez zespół Wang et al. [379] przedstawiają możliwość podawania wortioksetyny w formie emulsji olej w oleju. Udowodniono, że zamknięcie WO w mikro-formulacji, wpływa pozytywnie na profil uwalniania leku oraz eliminowanie jej toksycznego działania. Wykazano, że lek jest w stanie uwalniać się przez dłuższy czas, nawet 3 tygodni, zachowując potencjał terapeutyczny. Zdegradowany nośnik wykazuje biogodność i brak toksyczności. Dodatkowo, zauważano potencjalne działanie toksyczne WO na komórki raka mózgu, co stanowiło wartość dodaną terapii [379]. Przeprowadzone badania, podkreślają jak duże znaczenie może mieć odpowiedni nośnik leku. Zakładając, że sieci metaloorganiczne, również mogą występować w rozmiarach mikro, a dodatkowo mogą być podawane w formie iniekcji, jesteśmy w stanie opracować nowoczesny system terapeutyczny w przypadku podawania wortioksetyny. Kluczowe znaczenie ma dobranie takich materiałów, które będą cechowały się wysokim stopniem załadowania leku, wysoką biogodnością oraz korzystnymi kinetykami uwalniania. Sieci metaloorganiczne mogą być również odpowiednio sfunkcjonalizowane, co sprzyja uwalnianiu leku w określonym środowisku w ciele człowieka. Takie podejście może podnieść skuteczność terapii, a także ograniczyć częstotliwość dawkowania, co jest bardzo ważne w przypadku chorób psychicznych, ze względu na częste pomijanie dawki przez pacjenta.

13.2.1. Synteza wortioksetyny alternatywnymi metodami

Synteza wortioksetyny została wykonana zgodnie z schematem poniżej (Rysunek 71). Reakcję przeprowadzono stosując trzy metody: metodę konwencjonalną, metodę

z zastosowaniem promieniowania mikrofalowego oraz ultradźwięków. Promieniowanie mikrofalowe oraz ultradźwięki zostały wprowadzone w drugim etapie reakcji. Pierwszy etap w każdym przypadku był taki sam i obejmował reakcję nitrowania. Polegał on na rozpuszczeniu 1-(2-aminofenyl)piperazyny (AFP) (2 mole) w kwasie octowym i wodzie z dodatkiem 48 % NaNO₂ (2 mole). Reakcja prowadzona była przez 1,5 godziny w temperaturze 5 °C. Po tym czasie dodawano 2,4-dimetylotiofenol (MTF) (2,1 mola), a synteza kontynuowana była przez 30 minut w 5 °C. Następnie przeprowadzony był drugi etap reakcji, który w podejściu tradycyjnym polega na ogrzewaniu mieszaniny reakcyjnej w 70 °C przez 20 godzin pod chłodnicą zwrotną. Jednak ze względu na niskie intensywności piku wortioksetyny na widmie UPLC-MS, a więc mały udział produktu w mieszaninie, reakcja była kontynuowana w podwyższonej temperaturze 100 °C przez 20 godzin. Aby ocenić możliwość przeprowadzenia reakcji drogą niekonwencjonalną, w drugim etapie, ogrzewanie, zostało zastąpione promieniowaniem mikrofalowym oraz ultradźwiękami. Pierwsza ze wspomnianych reakcji została przeprowadzona w reaktorze mikrofalowym przy łącznym czasie trwania 1 godzinę 28 minut i mocy promieniowania w zakresie 50 W – 250 W. Początkowo mieszaninę poddawano promieniowaniu o mocy 50 W przez 30 minut, następnie 30 minut z zastosowaniem programu manipulacji mocą przy temperaturze 80 °C. Kolejnym krokiem było zastosowanie MW o mocy 150 W przez 5 minut, MW = 200 W przez 1 minutę oraz MW = 250 przez 2 minuty. Po tym czasie mieszanina reakcyjna została poddana ocenie z zastosowaniem UPLC-MS. Postęp reakcji kontrolowano za pomocą TLC. Reakcja była kontynuowana aż do zaniku substratów. Wyniki UPLC-MS wykazały obecność licznych związków w mieszaninie reakcyjnej, a intensywność piku pochodzącego od wortioksetyny o stosunku $m/z = 299$, wynosiła około 11 %. W związku z powyższym reakcja została kontynuowana przez 20 minut przy mocy promieniowania 200 W. Zaobserwowano degradację produktu reakcji, co wiązało się z brakiem piku o odpowiednim stosunku m/z . Wyniki analizy UPLC-MS zostały dokładnie omówione w poniższym podrozdziale (13.2.2.). Drugim wariantem reakcji prowadzonej w sposób alternatywny było zastosowanie ultradźwięków. Reakcja prowadzona była w sonikatorze przy amplitudzie 80 przez 10 min. Po tym czasie sprawdzono postęp reakcji na płycie TLC oraz za pomocą analizy UPLC-MS. W tym przypadku zaobserwowano najwyższą wydajność reakcji, w odniesieniu do dwóch pozostałych syntez, zdecydowano o zakończeniu reakcji i wprowadzeniu kolejnego etapu, a więc izolacji i oczyszczenia produktu.



Rysunek 71. Schemat reakcji syntezy wortioksetyny WO.

W tym celu do mieszaniny reakcyjnej dodano 2 M NaOH. Następnie rozpoczęto ekstrakcję produktu końcowego. Mieszaninę ekstrahowano za pomocą octanu etylu. Zastosowano kilkukrotne przemywanie, małymi porcjami rozpuszczalnika organicznego, który następnie odparowano do sucha uzyskując Wortioksetynę. Produkt scharakteryzowano techniką UPLC-MS oraz FTIR.

Tabela 12. Warunki prowadzenia reakcji syntezy wortioksetyny.

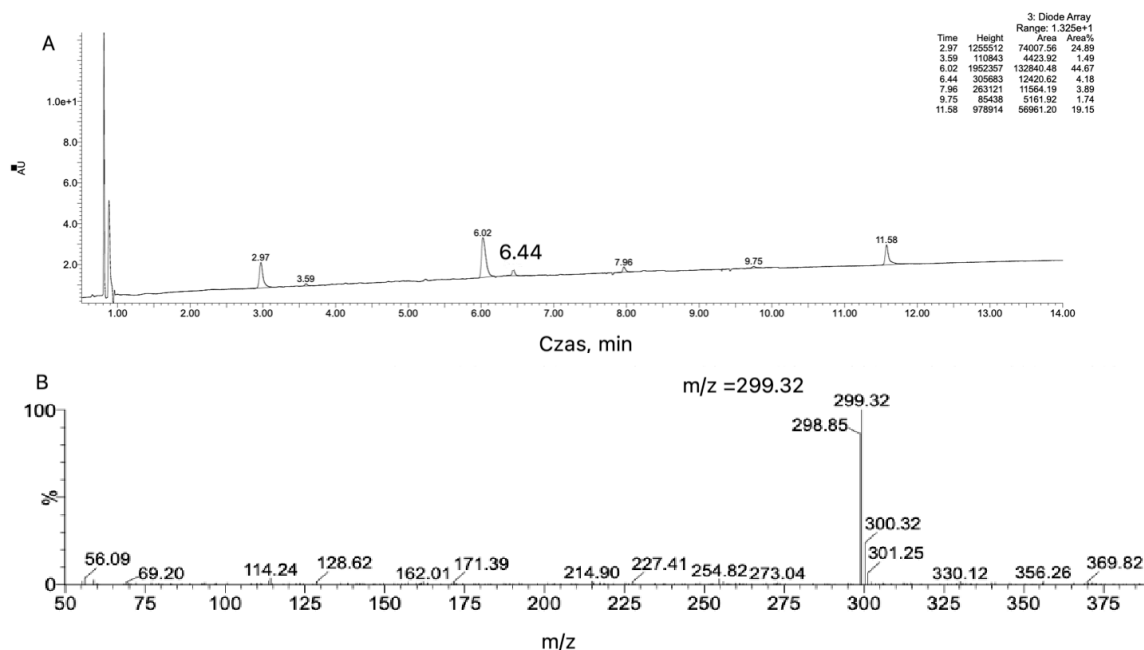
Rodzaj reakcji	Stosunek molowy AFP:NaNO ₂ : MTF	Ilość dodanego CH ₃ COOH i H ₂ O, mL	Czas reakcji, min	Temperatura/ Moc/ Amplituda, °C/W/-	Wydajność reakcji, %
Reakcja klasyczna	2:2:2,1	0,71; 0,15	1800	70 – 100/-/-	4,26
Reaktor mikrofalowy			88	-/50 – 250/-	10,68
Soniaktor			10	-/-/80	21,26

13.2.2. Charakterystyka fizykochemiczna wortioksetyny

W rozdziale tym przedstawiono fizykochemiczną charakterystykę wortioksetyny. Początkowo przedstawiono i omówiono widma UPLC-MS produktów każdej z trzech reakcji, a następnie przedstawiono widma FTIR dla handlowej wortioksetyny, wortioksetyny z reakcji wspomaganej ultradźwiękami oraz substratów reakcji tj. AFP oraz MTF. Wyniki UPLC-MS zostały przedstawione kolejno dla reakcji klasycznej, wspomaganej MW oraz US.

Reakcja klasyczna syntezy wortioksetyny

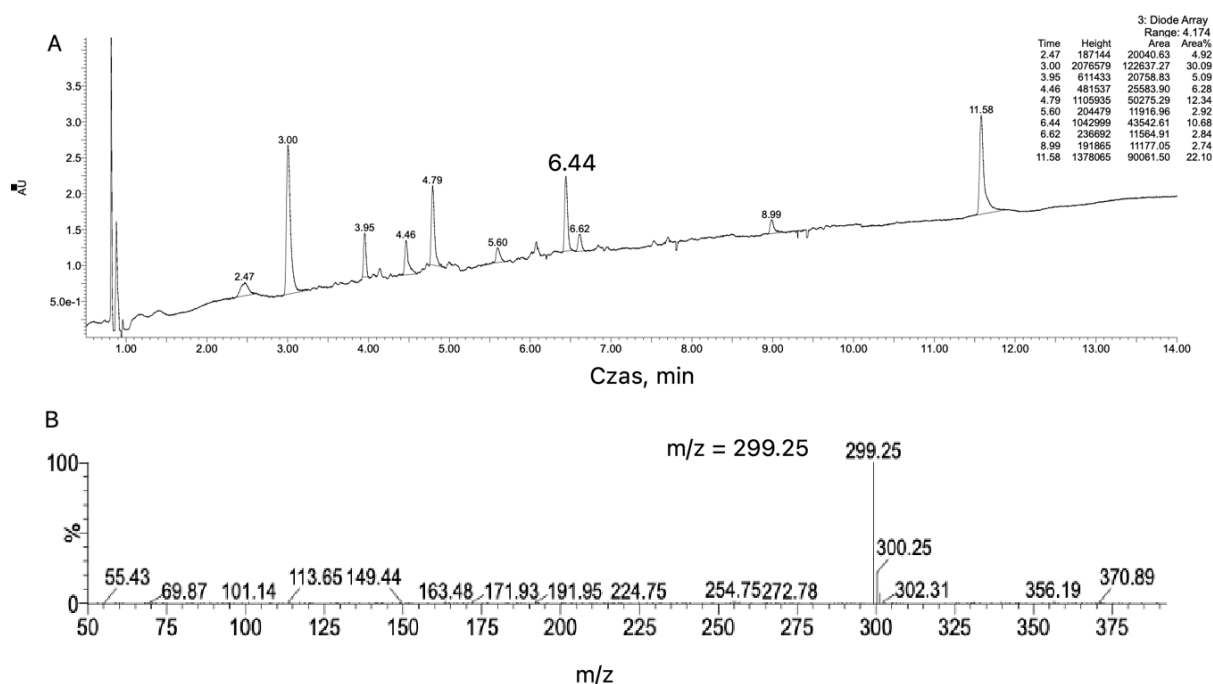
Na rysunku poniżej (Rysunek 72) przedstawiono widma UPLC-MS dla wortioksetyny otrzymanej drogą klasyczną. Zaprezentowane widma odnoszą się do reakcji prowadzonej przez 20 godzin w temperaturze 70 °C. Jak widzimy poniżej, widoczny jest pik główny dla wortioksetyny o stosunku m/z wynoszącym 299. Jest to tzw. pik jonu molekularnego $[M+H]$. Czas retencji WO jest równy 6,44 minut, a intensywność wspomnianego piku wynosi zaledwie 4,18 %. Oznacza to, że reakcja nie przebiegła z wysoką wydajnością, a w mieszaninie znajduje się duża ilość nieprzereagowanych substratów. Obecność substratów jest widoczna na widmie UPLC-MS jako piki o stosunkach m/z wynoszących kolejno 163 oraz 120 i 121, pochodzące od jonu molekularnego AMP i MTF. W związku z ich obecnością i niską wydajnością reakcji, została ona kontynuowana przez 10 godzin w temperaturze 100 °C. Widma mieszaniny poreakcyjnej wykazały jednak degradację WO. Intensywność piku o $m/z = 299$ należącego dla WO spadła do 1,23 %. Nadal obserwujemy obecność pików jonów molekularnych należących do substratów AFP i MTF ($m/z = 162; 163; 120; 121$). Ponad to pojawiają się piki świadczące o rozpadzie wortioksetyny, dokładniej pik o stosunku m/z równym 191 [380]. Może on być wynikiem oderwania się fragmentu pochodzącego od MTF, z cząsteczki wortioksetyny. Obserwujemy także pik przy $m/z = 315$ [380]. Jest to charakterystyczny pik, pochodzący od utlenionego produktu rozkładu WO. Najprawdopodobniej związany jest z hydroksylacją grup metylenowych pierścienia aromatycznego. Utlenienie WO może również doprowadzić do powstania kwasów karboksylowych czy hydroksylacji, powodującej powstanie alkoholu benzyłowego. On z kolei może być utleniony do kwasu benzooesowego [380].



Rysunek 72. Widma (A) UPLC; (B) MS cząsteczki wortioksetyny syntezowanej drogą klasyczną.

Reakcja syntezy wortioksetyny wspomagana promieniowaniem mikrofalowym

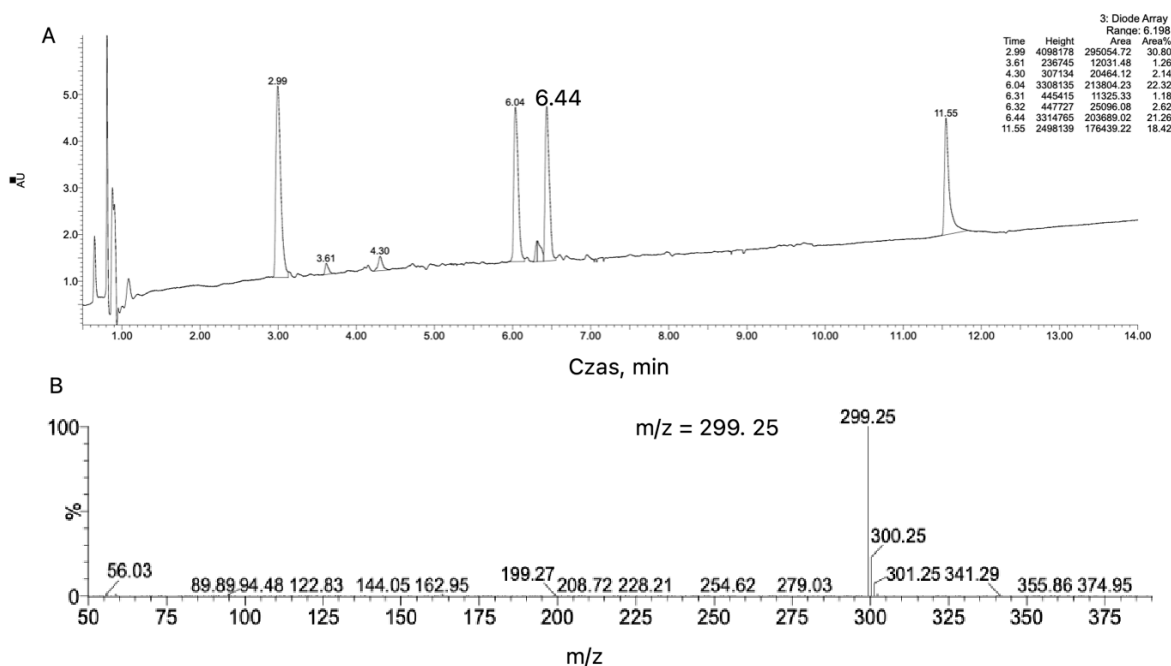
Kolejna reakcja syntezy WO została wspomagana promieniowaniem mikrofalowym. Widmo UPLC-MS zamieszczono na Rysunku 73 przedstawia mieszaninę reakcyjną otrzymaną po 68 minut ekspozycji na MW o mocy od 50 W do 250 W. Widoczny jest pik jonu molekularnego $[M+H]$, pochodzący od wortioksetyny, osiągający wartość m/z równą 299. Pik ma intensywność na poziomie 10,68 %, co stanowi wartość ponad dwukrotnie wyższą niż pik dla produktu syntezowanego drogą klasyczną. Obserwujemy również pik o $m/z = 163$, pochodzący od AMP, równocześnie nie widoczny jest pik o drugiego substratu MTF. Piki przy m/z równym 220 i 262, mogą pochodzić od wortioksetyny, która uległa degradacji. Pierwszy z nich może być związany z utratą części pochodzącej od metylofenolu, ale, z zachowaniem łącznika w postaci siarki. Drugi natomiast może być wynikiem utracenie grup metylenowych. Piki o wyższych stosunkach m/z niż czysta WO są wynikiem jej utlenienie, szczególnie hydrokyslacji [380]. Reakcja ta została kontynuowana. Zastosowano promieniowanie mikrofalowe o mocy 150 W przez czas 20 minut. Wskutek dodatkowej reakcji, dochodzi do rozpadu wortioksetyny. Możemy to wywnioskować po braku obecności pików, pochodzących od substratów AMP i MTF, ale także o braku piku jonu molekularnego wortioksetyny. Obecne są natomiast piki o stosunku $m/z = 185$; 262 czy 341. Pierwsze dwa związane są z zachodzącą degradacją WO. Trzeci natomiast jest efektem utlenienia cząsteczki [380].



Rysunek 73. Widma (A) UPLC; (B) MS cząsteczki wortioksetyny syntezowanej z zastosowaniem promieniowania mikrofalowego.

Reakcja syntezy wortioksetyny wspomagana ultradźwiękami

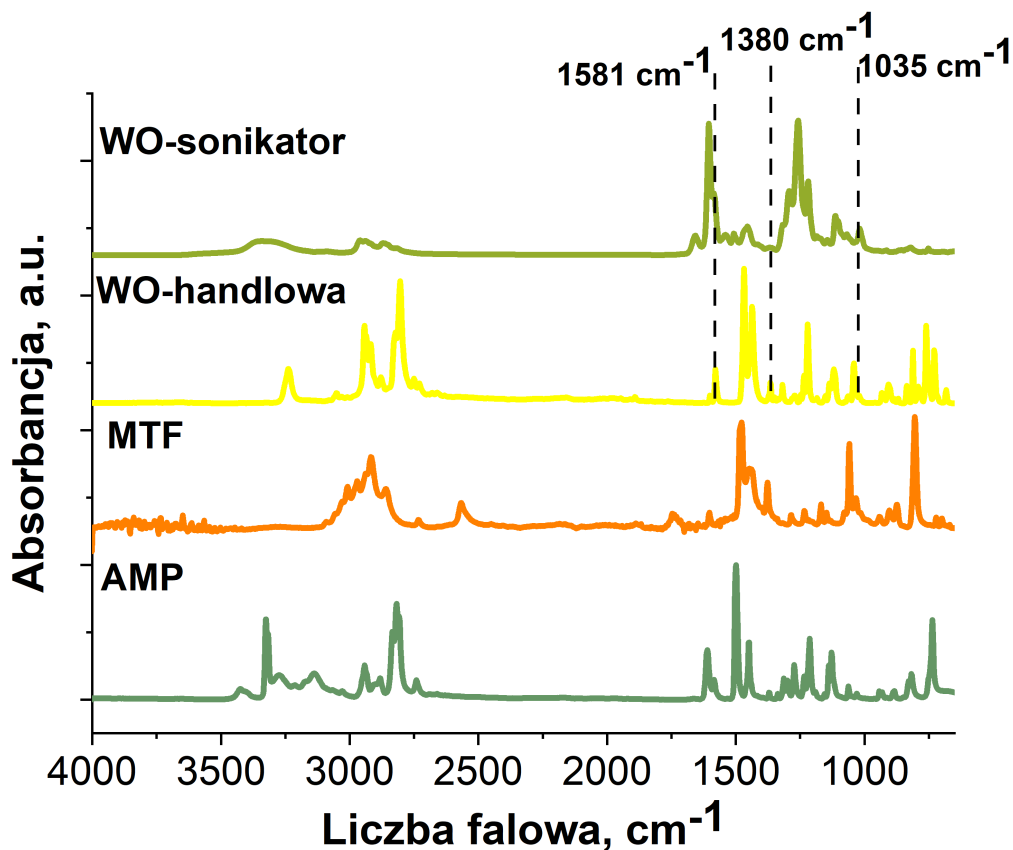
Jak wspomniano we wcześniejszym opisie, najbardziej wydajną reakcją okazała się ta, w której źródłem energii były ultradźwięki. Widmo przedstawione na Rysunku 74, zostało wykonane dla mieszaniny poreakcyjnej po 10 min syntezy przy amplitudzie wynoszącej 80. Jak widzimy pik $[M+H]$ dla wortioksetyny osiąga intensywność równą 21.26 %. Ponadto na widmie widoczny jest pik od nieprzereagowanego AMP o m/z wynoszącym 163. Nie obserwujemy obecności pików od MTF, stanowiącego drugi substrat reakcji. Charakterystycznymi pikami są również te o stosunkach m/z równych 315 i 331. Są one efektem hydroksylacji grup metylenowych aromatycznego pierścienia. Są to typowe utlenione produkty degradacji WO opisywane w literaturze [380].



Rysunek 74. Widma (A) UPLC; (B) MS cząsteczki wortioksetyny syntezowanej z zastosowaniem ultradźwięków.

Ze względu na występowanie wortioksetyny jako oleistej, gęstej i ciemnej cieczy, wykonanie badania XRD było niemożliwe. W związku z tym na Rysunku 75 umieszczono wyłącznie widma FTIR-ATR dla produktu handlowego, WO syntezowanej z pomocą ultradźwięków (sonikatora) oraz substratów reakcji AMP i MTF. Choć widma wortioksetyny handlowej i zsyntezowanej nieznacznie różnią się od siebie, możemy stwierdzić, że synteza przebiegła prawidłowo. Na obu widmach obserwujemy obecność pasm charakterystycznych dla leku. Niektóre z nich charakteryzują się jednak znacznie mniejszą intensywnością w przypadku wortioksetyny syntezowanej za pomocą ultradźwięków, w porównaniu do produktu handlowego. Różnice te wynikać mogą z niedokładnego oczyszczenia produktu. Choć związek był oczyszczany, produkt dostępny jako substancja aktywana farmakologicznie cechuje się znacznie większą czystością, co związane jest z przyjętymi normami (czystość 98%). Pasma przy liczbach falowych 1035 cm^{-1} , 1380 cm^{-1} oraz 1581 cm^{-1} , są typowymi dla omawianego leku [381]. Pasma te pojawiają się na widmach związków i identyfikowane są kolejno jako drgania w fazie wiązania C-H w pierścieniu aromatycznym, symetryczne drgania rozciągające wiązania C=O w grupie karboksylowej oraz drgania rozciągające wiązania C=C [381]. Pasma przy liczbach falowych 2800 cm^{-1} oraz 2938 cm^{-1} są bardzo słabo widoczne na widmie produktu zsyntezowanego, w porównaniu do wortioksetyny handlowej [381]. Pasma te związane są z drganiami rozciągającymi C-H grup metylowych. Z kolei

w przypadku pasma przy 3243 cm^{-1} na widmie wortioksetyny handlowej, obserwujemy jego przesunięcie w kierunku liczby falowej równej 3323 cm^{-1} . Pasma to odpowiada za drgania wiązania N-H [381].

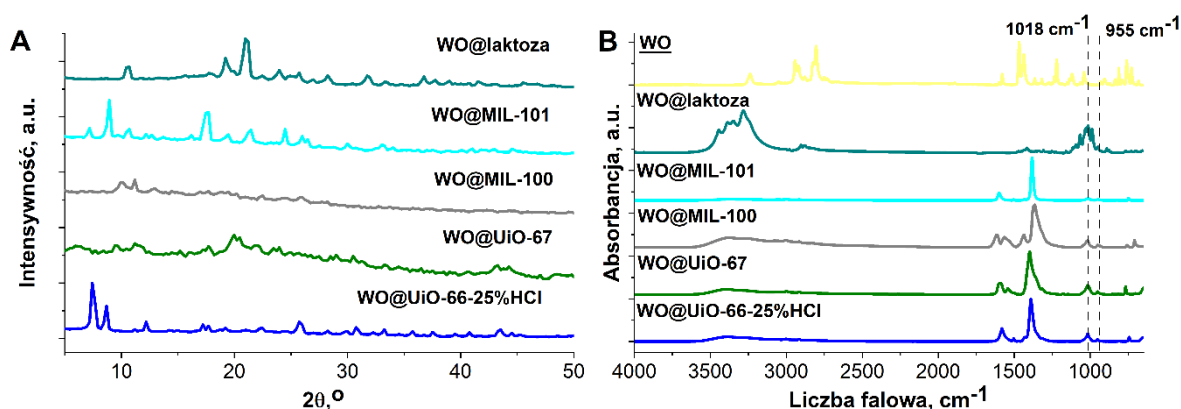


Rysunek 75. Widma FTIR-ATR dla syntezowanej wortioksetyny oraz substratów reakcji.

13.2.3. *Utworzenie materiałów kompozytowych oraz ich charakterystyka fizykochemiczna*

Kolejnym krokiem eksperymentu było załadowanie wortioksetyny do sieci metaloorganicznych. Proces poskutkowało utworzeniem materiałów kompozytowych określonych jako WO@MOF. W 1 g materiału znajdowało się 21,6 mg wortioksetyny. Tak otrzymane materiały zostały scharakteryzowane metodami XRD oraz FTIR-ATR. Dyfraktometria rentgenowska pozwoliła na dokonanie oceny krystaliczności struktur MOF po wprowadzaniu WO. Obserwujemy zachowanie krystaliczności, a tym samym stabilności materiałów dla wszystkich kompozytów poza WO@UiO-67. Struktura materiału zapadła się, co zostało również zaobserwowane w przypadku większości kompozytów utworzonych z tą siecią metaloorganiczną. Struktura WO@MIL-100

również wykazuje słaby krystaliczny charakter, jednak jest to częste w przypadku dyfraktogramów struktur opartych na żelazie. Analiza FTIR-ATR potwierdziła prawidłowe wprowadzenie WO do sieci metaloorganicznej. Proces załadowania WO odbywał się tzw. metodą pierwszej wilgotności, co zostało opisane w rozdziale 9.3. Mogło to spowodować, że związek został zaadsorbowany na powierzchni struktury, a mniejsza jego część zdołała przedostać się do porów MOF. Analiza FTIR wykazała obecność dwóch pasm, należących do WO i obserwowalnych na widmach materiałów kompozytowych. Dokładniej, pasmo przy 995 cm^{-1} , pochodzące od drgania poza fazę wiązania C-H w pierścieniu aromatycznym [379], [381]. Natomiast drugie pasmo widoczne przy liczbie falowej 1035 cm^{-1} związane jest z drganiami w fazę wiązania C-H pierścienia aromatycznego [379], [381]. Wspomniane pasma są obserwowalne dla wszystkich materiałów kompozytowych WO@MOF. Dodatkowo na widmie kompozytu WO@UiO-66-25%HCl widoczne jest pasmo przy 1581 cm^{-1} . Jest ono identyfikowane z drganiami rozciągającymi wiązania C=C [379], [381].

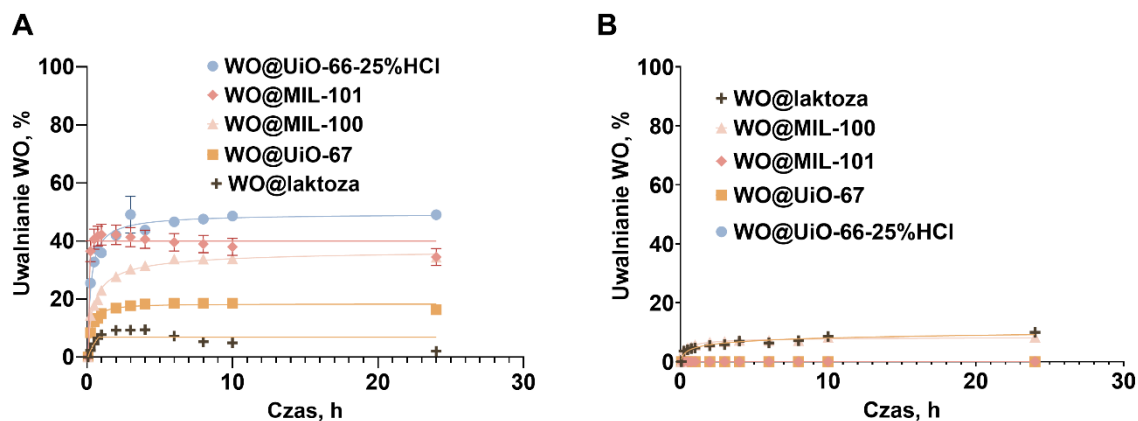


Rysunek 76. (A) Dyfraktogramy XRD; (B) Widma FTIR-ATR dla materiałów kompozytowych WO@MOF.

13.2.4. Profile uwalniania aripiprazolu z materiałów kompozytowych WO@MOF

Przygotowane i scharakteryzowane kompozyty zostały poddane badaniu kinetyki uwalniania WO do H_2O oraz roztworu SBF. W przypadku wody destylowanej, największa wydajność procesu obserwowana jest dla kompozytu WO@UiO-66-25%HCl i wynosi ona około 50%. Jeśli chodzi o wydajność uwalniania wortioksetyny z drugiego kompozytu opartego o cyrkonowe centrum metaliczne, jest ona znacznie mniejsza i wynosi niespełna 20 %. Profile uwalniania WO z kompozytów WO@MIL-100 oraz

WO@MIL-101 są na podobnym poziomie. Ilości uwolnionego leku wynoszą kolejno 34 % i 42 %. W każdym z wymienionych przypadków uwalnianie jest stopniowe, a wortioksetyna opuszcza strukturę MOFa w sposób powolny i kontrolowany. W porównaniu do kinetyki uwalniania WO z laktozy, która po pierwsze jest mniej wydajna, po drugie jest gwałtowna. Dodatkowo obserwujemy duże wahania stężenia WO, co również nie jest korzystne, biorąc pod uwagę potencjalne zastosowanie. Ilości uwolnionej WO wynoszą około 10 %. Ciekawa, choć nie do końca preferowana zależność jest obserwowalna dla profili uwalniania WO do roztworu SBF. Widoczny jest inhibitujący wpływ jonów rozpuszczonych w roztworze na kinetykę uwalniania. Silnie hydrofobowy charakter wortioksetyny może wpływać na zahamowanie uwalniania leku, które ma miejsca dla wszystkich kompozytów, poza WO@MIL-100 oraz WO@laktoza. Obecność grup $-CH_3$ może powodować utrudnienie uwalniania leku. Dodatkowo obecność atomu siarki, może prowadzić do utworzenia silnych oddziaływań, takich jak wiązania disiarczkowe, między MOFem, a lekiem, co także uniemożliwia efektywne opuszczenie cząsteczki przez lek. Inhibitujący wpływ jonów jest również widoczny dla WO@MIL-100. Ilości uwolnionego leku zmniejszają się, a wydajność wynosi około 10 %. Podobna wydajność jest osiągnięta dla WO@laktoza, jednak nie ulega ona zmniejszeniu, gdyż podczas uwalniania do H_2O , ilości uwolnionej wortioksetyny były takie same. Biorąc jednak pod uwagę ilości masowe, osiągnięte zostają dawki terapeutyczne, jeśli chodzi o uwalnianie WO do roztworu SBF. Zarówno z WO@MIL-100, jak i WO@laktoza, obserwujemy uwalnianie około 18 mg – 20 mg WO, co jest zgodne z zaleconym dawkowaniem. Terapia wortioksetyną zakłada podawanie raz na dzień maksymalnie 20 mg leku [382]. W obydwu przypadkach uwalnianie jest stopniowe i kontrolowane, gdyż trwa do 24 godzin. Umożliwia to utrzymanie stabilnych, a ponad to zalecanych dawek leku w krwi pacjenta. Choć sieci metaloorganiczne, w tym przypadku, okazały się mniej wydajne w uwalnianiu wortioksetyny, ich wykorzystanie jest nadal możliwe. Konieczne byłoby jednak opracowanie mniej stabilnych nośników, które ulegałyby szybszej degradacji, co spowodowałoby bardziej skuteczne uwalnianie leku. Mimo uzyskanych wyników, uwalnianie z sieci MIL-100 pozwala na osiągnięcie efektu terapeutycznego. Sieci metaloorganiczne mogłyby stanowić dobre nośniki dla wortioksetyny, konieczne byłyby jednak dodatkowe badania i zastosowanie innego typu struktur MOF.



Rysunek 77. Profile uwalniania WO z kompozytów WO@MOF do (A) H₂O; (B) SBF.

13.2.5. Wnioski

Przeprowadzone doświadczenie miało odpowiedzieć na dwa pytania: (1) czy możliwa jest synteza wortioksetyny z użyciem nowych, alternatywnych technik jak MW lub US; (2) czy sieci metaloorganiczne mogą posłużyć jako efektywne nośniki wortioksetyny. Celem uzyskania odpowiedzi na pierwsze pytanie, wykonano trzy serie syntez wortioksetyny. Każda synteza została przeprowadzona z substratów wyjściowych takich AMP oraz MTF. Po etapie nitrowania, prowadzonym w temperaturze 5 °C przez czas 2 godzin, zastosowano alternatywne źródło energii w postaci promieniowania mikrofalowego i ultradźwięków. Wydajność pierwszej reakcji wynosiła około 11 %, a czas jej trwania wynosił 68 minut. Moc zastosowanego promieniowania wahała się w przedziale 50 – 250 W. Reakcja była kontynuowana przez 20 minut przy mocy promieniowania wynoszącej 150 W. Zaobserwowano jednak całkowite rozłożenie się wortioksetyny. Wydajność reakcji prowadzonej w sonikatorze była praktycznie dwukrotnie wyższa i wynosiła około 22 %. Dodatkowo zastosowano krótszy czas trwania reakcji który wynosił 10 minut, a zastosowana amplituda wynosiła 80. Wykazano również znacznie wyższą czystość produktów oraz całkowite przereagowanie jednego z surowców wyjściowych, dokładniej MTF. Dla porównania wykonano również reakcję metodą klasyczną, trwającą 20 godzin w temperaturze 70 °C. Wydajność była jednak bardzo słaba i wynosiła zaledwie 4 %. Dodatkowo po kontynuowaniu reakcji przez 10 godzin w 100 °C, wydajność spadła do 1 %. Było to spowodowane degradacją wortioksetyny. W związku z powyższym zastosowanie ultradźwięków wydaje się być bardzo obiecującą metodą. Dobra wydajność procesu, krótki czas trwania, a także jego ekonomiczny aspekt, czynią go wartym do rozważenia w kontekście zastosowania

w produkcji WO, wymaga jednak niewątpliwie optymalizacji. Być może zmiana stosunków molowych użytych substratów, czy zastosowanie dodatkowego katalizatora, pozwoliłby uzyskać większą wydajność i selektywność. Przeprowadzone eksperymenty dowiodły, że niezwykle istotna jest dbałość zarówno o temperaturę, czas reakcji jak i rodzaj zastosowanej energii, gdyż związek jest dość wrażliwy na warunki i szybko ulega degradacji. Zostało to potwierdzone na widmach UPLC-MS wykonywanych na różnych etapach procesu syntezy. Związek został scharakteryzowany technikami UPLC-MS oraz FTIR. Wykonanie analizy XRD było niemożliwe, ze względu na gęstą i oleistą formę produktu. Postęp reakcji oceniano techniką TLC. Następnie użyto sieci metaloorganiczne jako nowoczesne nośniki wortioksetyny. Proces załadowania leku skutkowało utworzeniem czterech materiałów kompozytowych opartych o struktury MOF, dokładniej: WO@UiO-66-25%HCl, WO@UiO-67, WO@MIL-100 oraz WO@MIL-101. Dla porównania utworzono kompozyt na bazie laktozy – WO@laktoza. Choć profile uwalniania do wody destylowanej cechowały się dobrą wydajnością, w niektórych przypadkach dziesięciokrotnie wyższą niż laktoza, inna sytuacja została zaobserwowana dla roztworu SBF. W tym przypadku jony rozpuszczone w roztworze wpłynęły inhibitująco na kinetykę uwalniania. Wортиoksetyna uwolniła się wyłącznie z kompozytów WO@MIL-100 oraz WO@laktoza. Mimo wszystko, uwalnianie nie było zbyt skuteczne i wynosiło około 10 % w obydwu przypadkach. Duży rozmiar wortioksetyny, jej silnie hydrofobowy charakter, obecność grup metylenowych oraz siarki w strukturze związku, mogły wpłynąć na zahamowanie uwalniania leku do jonowego roztworu. Mogło bowiem dojść do wytworzenia silnych oddziaływań między lekiem, a strukturą MOFa, które utrudniły opuszczenie leku z cząsteczki. Z drugiej strony, w przeliczeniu na ilości masowe, uwolnione ilości WO wpisują się w dawkowanie terapeutyczne. Uwalnia się około 18 – 20 mg leku, natomiast maksymalnie stosowana dawka wynosi 20 mg. Kinetyka uwalniania jest bardzo stopniowa i kontrolowana, dzięki czemu zapewnia utrzymanie stabilnej, a co najważniejsze terapeutycznej dawki w krwi pacjenta. Stężenie jest utrzymywane na stałym poziomie przez minimum 24 godziny trwania pomiaru. Podsumowując, możemy stwierdzić, że sieci metaloorganiczne nie do końca sprawdzają się jako nośniki WO. Jednakże możliwe jest zastosowanie innych typów sieci, przykładowo mniej stabilnych, które pod wpływem degradacji struktury doprowadziłyby do bardziej efektywnego uwalniania leku. Ponad to, obecne sposoby dawkowania ograniczają się do doustnej formy podawania leku. Zastosowanie sieci metaloorganicznych umożliwia opracowanie iniekcji czy także mikro emulsji, które

mogą znacznie zmienić sposób i częstość dawkowania. Stanowi to dodatkową przewagę tych nowych, porowatych nośników nad tradycyjnymi formami dawkowania.

14. Wnioski

Celem pracy była synteza i charakterystyka sieci metaloorganicznych typu MOF oraz przebadanie ich potencjalnych zastosowań w medycynie i farmacji.

W toku przeprowadzonych badań poprawnie syntezowano sieci metaloorganiczne oparte na cyrkonowych Zr, żelazowych Fe, cynkowych Zn oraz miedziowych Cu centrach metalicznych. Poprawność syntezy, a co za tym idzie wysoka krystaliczność próbek została potwierdzona dyfraktometrią rentgenowską XRD. Materiały zostały scharakteryzowane spektroskopią FTIR oraz μ Ramana. Dodatkowo mikroobrazowanie SEM dało informację o morfologii i topologii powierzchni MOFów. Natomiast niskotemperaturowa sorpcja N_2 stała się podstawą do wyznaczenia powierzchni właściwej, rozmiaru i dystrybucji porów w materiałach. Udowodniono możliwość zsyntezowania sieci metaloorganicznych metodami tradycyjnymi – solwotermalnymi, w podwyższonej temperaturze i ciśnieniu oraz nonslowotermalnymi wykonywanymi w temperaturze i ciśnieniu otoczenia. Ponad to, efektywnie zsyntezowano strukturę MOF-808 z zastosowaniem promieniowania mikrofalowego. Wykonany szereg syntez oraz różnorodne metody potwierdzają szerokie możliwości syntezy sieci metaloorganicznych, łatwość ich wykonania oraz wysoką wydajność.

Sieci metaloorganiczne z rodziny UiO-66 zostały wytypowane jako potencjalne nośniki chemioterapeutyku stosowanego w walce z nowotworami. Zaproponowano innowacyjne podejście polegające na podawaniu leku wraz ze związkiem z grupy antyoksydantów, co miało wywołać synergistyczny efekt terapii. Założono wziewną formę podania leku. Wyniki potwierdziły wysoką skuteczność dostraczania 5-fluorouracylu (5-FU) oraz kwasu α -cyjano-4-hydroksycynamonowego (α -CHC) za pomocą systemów opartych o sieci metaloorganiczne. Największą skuteczności uwalniania do środowiska zakwaszonego PBS o pH=5.5 cechował się kompozyt 5-FU@UiO-66-25%HCl oraz α -CHC@UiO-66-25%HCl. Zauważono zmianę kinetyki uwalniania obydwu związków w roztworach obojętnych, bogatych w jony. W przypadku 5-FU obserwujemy zwiększoną efektywność uwalniania, która spowodowana może być oddziaływaniami między elektroujemnym atomem fluoru w 5-FU, a jonami rozpuszczonymi w roztworze. Największy procent uwolnionych związków do roztworu

SBF oraz SLF jest odnotowywany kolejno dla 5-FU@UiO-66-NH₂-100% oraz α -CHC@UiO-66Be. Grupy -NH₂ wpływają na zmniejszenie efektywność uwalniania związków z MOFów. Wyjątek stanowią silnie elektroujemne leki, które wydajnie uwalniają się z do jonowych środowisk z sieci ze sfunkcjonalizowanymi powierzchniami. Utworzone materiały kompozytowe 5-FU@MOF oraz α -CHC@MOF wykazują się stabilnością.

Przeprowadzone badania podkreśliły możliwość stosowania MOFów w walce z skutkami przedawkowania związków psychoaktywnych. Sieci metaloorganiczne załadowane antidotami – związkami odwracającymi skutki zażycia substancji psychoaktywnych, wyróżniają się skuteczną i równocześnie kontrolowaną kinetyką uwalniania. Każdorazowo, niezależnie od sposobu utworzenia kompozytu, materiały oparte o strukturę UiO-67 i MIL-100 cechują się spadkiem, bądź całkowitą utratą krystaliczności. Wynika to z faktu niskiej odporności chemicznej materiałów, która mogła przyczynić się do zapadania się struktury podczas procesu wprowadzania leków. Dla każdego omawianego antidotum tj. propranololu (PRO), naloksonu (NAL) oraz flumazenilu (FLU) szczególnie wysoką skutecznością uwalniania do jonowego roztworu SBF cechują się kompozyty oparte o UiO-67. Wynika to ze wspomnianej niskiej stabilności materiału. Zapadnięcie się struktury ułatwia uwalnienie leku z cząsteczki kompozytu. Dla uwalniania PRO obserwujemy wysoką skuteczność również dla sieci opartych na cynku (PRO@MOF-5) oraz miedzi (PRO@HKUST-1). W przypadku uwalniania PRO i NAL do H₂O największe ilości uwolnionych związków odnotowywane są dla PRO@UiO-66-25%HCl oraz NAL@UiO-66-25%HCl. Biorąc pod uwagę kinetykę uwalniania flumazenilu do wody i roztworu Ringera, najbardziej wydajny jest materiał FLU@UiO-66-25%HCl, natomiast do SBF – FLU@UiO-67. Doświadczenia podkreślają słuszość zastosowania sieci metaloorganicznych jako nośników wymienionych związków stosowanych w walce z skutkami przedawkowania. Ponad to, zaobserwowano szczególnie skuteczne, kontrolowane i stopniowe uwalnianie związków z kompozytów PRO@UiO-67, NAL@UiO-67, FLU@UiO-67 oraz FLU@MIL-100. Kinetyka uwalniania jest bardzo efektywna, a przy tym całkowicie bezpieczna. Zaproponowane rozwiązanie eliminuje problemy i ograniczenia obecnie stosowanych terapii. Przebadane profile kinetyczne dają szansę na nowe, skuteczne nośniki do walki z objawami przedawkowania syntetycznych katynonów (nośniki propranololu), opioidów (nośniki nalokosnu) oraz benzodiazepin (nośniki flumazneilu).

Uzupełnieniem badań nad systemem detoksykacji organizmu było przeprowadzenie adsorpcji substancji psychoaktywnych takich jak: mefedron (syntetyczny katynon), morfina (opiod) oraz diazepam (benzodiazpeina). Związki zostały zaadsorbowane na sieciach metaloorganicznych z wysoką skutecznością. Wykazano zależność kinetyki adsorpcji od rodzaju sieci metaloorganicznej oraz medium, w którym przeprowadzany był proces. Zaobserwowano wykształcenie się warstw hydroksyapatytu na sieciach metaloorganicznych podczas ich kontaktu z roztworem SBF. Obecność hydroksyapatytu na MOFach została potwierdzono za pomocą techniki XRD. Refleks od hydroksyapatytów obserwowalny był przy wartości kąta 2θ równej 31° . Ponownie struktury oparte o sieci UiO-67 i MIL-100 wykazywały niestabilność, co przejawiało się utratą krystalicznego charakteru materiału. W procesie adsorpcji mefedronu (4-MMC) przebadano możliwość zastosowania struktur z rodziny UiO-66 o sfunkcjonalizowanych powierzchniach. Największą skuteczność usuwania 4-MMC z wody cechował się materiał UiO-66-SO₃H. Wydajność procesu wynosiła około 100 %, gdzie dla pozostałych materiałów nie osiągała wyższej wartości niż 35 %. Zmiana kinetyki procesu została jednak zaobserwowana podczas adsorpcji w roztworze SBF, gdzie największą skutecznością cechował się UiO-66-COOH. Potwierdzono wysokie wydajności procesu, a także korzystną, skuteczną i bezpieczną kinetykę adsorpcji 4-MMC na sieciach metaloorganicznych zawierających grupy funkcyjne. W przypadku adsorpcji morfiny (MORPH) oraz diazepemu (DIA) wysokie wydajności, sięgające 90-100% zostały zaobserwowane dla NU-1000. Wykazano wyjątkowo dużą skuteczność stosowania wspomnianego materiału w usuwaniu substancji psychoaktywnych o różnorodnej budowie i właściwościach. Choć adsorpcja przebiega szybko, jest ona na tyle bezpieczna, by nie wprowadzać organizmu w stan szoku fizjologicznego. Ponad to, jony rozpuszczone w roztworze SBF, przyczyniają się do zwiększenia skuteczności usuwania narkotyków. Przekłada się to na korzystniejszą kinetykę w mediach bogatych w jony, takich jak krew czy osocze pacjenta. Potwierdzono możliwości zastosowania sieci metaloorganicznych jako nowoczesnych, medycznych adsorbentów. Brak odpowiednich materiałów, mogących usunąć narkotyki z organizmu człowieka czyni zaproponowane rozwiązanie przyszłościowym i innowacyjnym. W badaniach przedstawiono dualny system detoksykacji polegający na równoczesnym podaniu antidotum (NAL) oraz usunięciu trucizny (MORPH). Zastosowano dwie sieci MOF – jedna stanowiąca nośnik leku NAL@UiO-67, druga będąca medycznym adsorbentem NU-1000. Potwierdzono skuteczność zaproponowanego rozwiązania, uzyskując adsorpcję na poziomie 88 %

oraz uwalnianie NAL na poziomie 8 %, co w przeliczeniu na wartości masowe pozwala na osiągnięcie efektu terapeutycznego.

Przeprowadzone, w pracy doktorskiej, badania pozwoliły na potwierdzenie możliwości zastosowania alternatywnych źródeł energii jak ultradźwięki czy mikrofałe, w syntezie związków aktywnych farmakologicznie. Dokonano syntezy arypiprazolu (ARI) wykorzystując ultradźwięki generowane w sonikatorze oraz łaźni ultradźwiękowej. Otrzymano wydajności syntezy wynoszące kolejno 24 % oraz 67 %. Najwyższe wydajności uzyskano przy zastosowaniu łaźni ultradźwiękowej. Zaproponowane sposoby pozwalają nie tylko na zmniejszenie energochłonności i czasochłonności procesu, ale także na uniknięcie toksycznych rozpuszczalników i otrzymanie produktów o wysokim stopniu czystości, co jest wymagane dla produktów farmaceutycznych. Drugim zsyntezowanym lekiem była wortioksetyna (WO). Wykazano możliwość zsyntezowania leku za pomocą ultradźwięków i promieniowania mikrofalowego, gdzie wydajności syntezy były równe, kolejno, około 11 % i 21 %. Zaproponowane ścieżki syntezy stanowią alternatywę dla procesu konwencjonalnego, gdzie wydajności wyniosły zaledwie 5 %. Przeprowadzona synteza jest ekonomiczna i ekologiczna, a także szybka i prosta. Nie generuje ona dodatkowych kosztów wynikających, przykładowo, z konieczności zastosowania katalizatora. Wykazano korzystne kinetyki uwalniania ARI z kompozytów opartych o sieci metaloorganiczne, dokładniej ARI@UiO-66-25%HCl, ARI@UiO-67, ARI@MIL-100 oraz ARI@MIL-101, gdzie największą efektywnością uwalniania leku cechował się ARI@UiO-67 do H₂O oraz ARI@MIL-100 do SBF. Profile kinetyczne cechują się przedłużonym, kontrolowanym i stopniowym charakterem uwalniania leku. Są one jak najbardziej korzystne, a zastąpienie tradycyjnych nośników, nośnikami opartymi o sieci metaloorganiczne pozwoli na ograniczenie skutków ubocznych terapii arypiprazolem. Inna sytuacja obserwowalna jest dla kompozytów WO@MOF. Choć uwalnianie do H₂O przebiega skutecznie, jednakże uwalnianie do SBF zostaje całkowicie zahamowane. Obserwujemy uwalnianie WO tylko w przypadku WO@MIL-100, jednak biorąc pod uwagę taki sam stopień wydajności jak z WO@laktoza, stanowiącej odwzorowanie tradycyjnych nośników, zaproponowane rozwiązanie jest nieekonomiczne.

Podsumowując, wykonane badania, potwierdziły perspektywiczny charakter sieci metaloorganicznych do zastosowań biomedycznych. Z jednej strony wykazano skuteczne i kontrolowane uwalnianie związków z grupy chemioterapeutyków oraz związków

stosowanych w walce ze skutkami przedawkowania. Z drugiej możliwość zastosowania MOFów jako medycznych adsorbentów narkotyków. Dodatkowo wykazano możliwość zaprojektowania dualnego systemu detoksykacji organizmu opartego o sieci metaloorganiczne, polegającego na usunięciu narkotyku i podaniu odtrutki. W pracy wykazano skuteczność zastosowania alternatywnych źródeł energii jak ultradźwięki i promieniowanie mikrofalowe, zarówno w syntezie sieci metaloorganicznych, jak i związków farmaceutycznych. Opracowane rozwiązania są przełomem w walce z uzależnieniami, z nowotworami, a nawet z chorobami psychicznymi jak depresja czy schizofrenia.

Streszczenie

Niniejsza rozprawa doktorska zatytułowana „Nowoczesne materiały medyczne oparte o sieci metaloorganiczne” została podzielona na cztery części. W pierwszej z nich opisane zostały sposoby syntezy i charakterystyka sieci metaloorganicznych. W drugiej i trzeciej skupiono się na zastosowaniu materiałów typu MOF jako nowoczesnych nośników leków oraz adsorbentów medycznych. Czwarta część, zamykająca dysertację, poświęcona jest syntezie substancji aktywnych takich jak aripiprazol oraz wortiooksetyna metodami alternatywnymi, a następnie zastosowaniu sieci metaloorganicznych jako nośników zsyntezowanych leków. Praca porusza problem chorób nowotworowych i udoskonalenia terapii antynowotworowych oraz walki z skutkami przedawkowania czy chorobami psychicznymi. Badaniu poddano różnorodne sieci metaloorganiczne, różniące się jednostkami budującymi, geometrią, rozmiarem cząstek, powierzchniami właściwymi, stabilnością czy toksycznością.

Biorąc pod uwagę syntezę i charakterystykę sieci metaloorganicznych, dokonano syntezy materiałów opartych o cyrkonowe Zr, żelazowe Fe, cynkowe Zn, miedziowe Cu centra metaliczne. Wśród MOFów na bazie cyrkonu szczególną uwagę skupiono na rodzinie UiO-66, dokonując funkcjonalizacji jej powierzchni, a także defektując jej strukturę różnorodnymi modulatorami. Jako modulatorów użyto następujących kwasów: kwas solny, kwas mrówkowy, kwas octowy oraz kwas benzoowy. Sprawdzone również wpływ funkcjonalizacji powierzchni grupami funkcyjnymi: -karboksylową, -aminową, -sulfonową oraz -aminosulfonową. Poza rodziną UiO-66 dokonano syntezy UiO-67, MOF-808 oraz NU-1000. Dodatkowo zsyntezowano MIL-100 oraz MIL-101 o żelazowych Fe centrach metalicznych, MOF-5, ZIF-8 oraz bioMOF-1 opartych na

cynku Zn oraz HKUST-1 posiadającego miedź Cu jako centrum metaliczne. Każdy z materiałów MOF został następnie scharakteryzowany technikami XRD, FTIR, SEM, spektroskopią μ Ramana oraz niskotemperaturową adsorpcją i desorpcją N_2 .

Początkowo skupiono się na zastosowaniu sieci metaloorganicznych jako nowoczesnych nośników leków. Przeprowadzono doświadczenie aplikacji MOFów jako systemów dostarczania leków w terapii antynowotworowej. Doświadczenie polegało na załadowaniu znanego chemioterapeutyku 5-fluorouracylu (5-FU) oraz kwasu α -cyano-4-hydroksycynamonowego (α -CHC) do sieci metaloorganicznych bazujących na cyrkonie. Zastosowanie dwóch substancji aktywnych miało na celu zmniejszenie dawek stosowanego chemioterapeutyku, co w zamierzeniu miało przyczynić się do zmniejszenia skutków ubocznych terapii oraz zwiększenia efektywności leczenia za pomocą bezpiecznego antyoksydantu (α -CHC). W badaniu sprawdzono wpływ defektów oraz funkcjonalizacji powierzchni grupą $-NH_2$ na kinetykę uwalniania leków. Zastosowano MOFa UiO-66, którego struktura nie posiadała defektów UiO-66_{DF} oraz zdefektowanego za pomocą kwasu benzoowego UiO-66Be. Dodatkowo przebadano wpływ wzrostu zawartości grupy aminowej na powierzchni UiO-66. Zsyntezowano materiały, w których zawartość grupy $-NH_2$ wzrastała od 25 %, przez 50 %, 75 %, aż do 100 %. Kinetyka uwalniania badana była dla H_2O , zakwaszonego roztworu PBS o pH=5.5, roztworu symulującego płyn płucny człowieka (*Simulated Lung Fluid, SLF*). Zaobserwowano wpływ zarówno zdefektowania struktury, obecności grup funkcyjnych, a także medium na profile uwalniania obydwu związków. W przypadku 5-FU niezależnie od ilości grup $-NH_2$ na powierzchni, z sieci metaloorganicznej uwolniło się około 25 % leku. Natomiast z 5-FU@UiO-66_{DF} oraz 5-FU@UiO-66Be około 20 %. Obecność jonów rozpuszczonych w roztworze, sprzyjała uwalnieniu się chemioterapeutyku w przypadku 5-FU@UiO-66-NH₂-X%, równocześnie ograniczając uwalnianie się 5-FU z MOFów bez sfunkcjonalizowanej powierzchni. Inna sytuacja obserwowana jest w przypadku α -CHC. Tutaj największe wydajności uwalniania związku obserwowane są dla α -CHC@UiO-66-25%NH₂ oraz α -CHC@UiO-66Be i wynoszą kolejno 88 % oraz ok. 60 %. Biorąc pod uwagę wydajności oraz charakter profili uwalniania obydwu związków, sieci metaloorganiczne z powodzeniem mogą zostać zastosowane w terapii przeciwnowotworowej.

Kolejnym poruszonym zagadnieniem jest detoksykacja organizmu podczas przedawkowania substancji psychoaktywnych. Przebadano trzy związki klasyfikowane

jako swoistego rodzaju antidota, dokładniej: propranolol (PRO) stosowany podczas przedawkowania syntetycznych katynonów, w tym mefedronu (4-MMC), nalokson odwracający skutki nadużycia opioidów, w tym morfiny oraz flumazenil antagonistą benzodiazepin, w tym diazepamu. W przypadku uwalniania PRO zauważono pewną zależność. Dla stabilnych sieci metaloorganicznych jak UiO-66-25% HCl , MOF-808 czy NU-1000 uwalnianie zachodzi bardziej efektywnie, jeśli prowadzone jest do medium pozbawionego dodatkowych jonów. Przykładowo wydajność uwalniania PRO z PRO@UiO-66-25% HCl do H_2O wynosi około 97 %, a następnie w przypadku roztworu symulującego płyn ustrojowy człowieka (*Simulated Body Fluid, SBF*) spada nieznacznie do 90 %. Jednakże, niestabilny kompozyt PRO@UiO-67 uwalnia zaledwie 27 % PRO do H_2O , a już 90 % do roztworu SBF. Zauważono, że jony rozpuszczone w roztworze wpływają inhibitująco na proces uwalniania PRO z Zr-MOFów, jeżeli wykazują one stabilność. Dla niestabilnych sieci, takich jak wspomniany kompozyt PRO@UiO-67, czy PRO@MOF-5 oraz PRO@HKUST-1 obserwujemy wzrost wydajności uwalniania leku w środowiskach jonowych. Ponad to, kinetyka uwalniania jest bardziej stopniowa, przedłużona i kontrolowana.

W przypadku naloksonu zaobserwowano analogiczne zależności jak te dla uwalniania PRO. Najefektywniej zachodzi uwalnianie NAL do H_2O z NAL@UiO-66-25% HCl , jednakże zostaje ono zmniejszone dla roztworów bogatych w jony jak SBF czy roztwór symulujący płyn żołądkowy (*Simulated Gastric Fluid, SGF*). Wzrost ilości uwolnionego naloksonu do SBF czy SGF obserwujemy tylko dla niestabilnego kompozytu NAL@UiO-67 oraz NAL@bioMOF-1 (dla SBF). Oprócz wzrostu wydajności, obserwujemy kontrolowany i stopniowy charakter uwalniania. W przypadku uwalniania NAL z NAL@bioMOF-1 proces został wydłużony do 48 godzin. Ma to szczególnie duże znaczenie, biorąc pod uwagę główny problem terapii nalokosnem, a więc konieczność częstego dawkowania leku.

Ostatnim omawianym związkiem jest flumazenil (FLU). Przebadano jego profile uwalniania do H_2O , SBF oraz roztworu Ringera, odzwierciedlającego płyn żołądkowy. W przypadku UiO-66-25% HCl -75% NH_2 oraz NU-1000 obserwujemy spadek ilości FLU uwolnionego do SBF oraz roztworu Rinegra. Odwrotna sytuacja jest widoczna dla kompozytów FLU@UiO-67 oraz FLU@MIL-100, gdzie uwalnianie antidotum do obydwu jonowych roztworów przebiega bardzo wydajnie, a równocześnie stopniowo.

Zagadnieniem poruszonym w niniejszej dysertacji jest również możliwość zastosowania sieci metaloorganicznych jako nowoczesnych, medycznych adsorbentów podczas przedawkowania. W podjętych badaniach opracowano adsorbenty dla mefedronu (4-MMC), morfiny (MORPH) oraz diazepam (DIA). Każda z substancji reprezentuje grupę związków o wysokim potencjalnie uzależniającym, będącą bardzo często przedawkowywaną.

Rozpoczynając od adsorpcji 4-MMC, doświadczenie zostało przeprowadzone na MOFach z rodziny UiO-66, których powierzchnia została sfunkcjonalizowana grupą karboksylową, aminową, sulfonową oraz aminosulfonową. Wykazano znaczny wpływ grup funkcyjnych na proces adsorpcji. Zaobserwowano największą wydajność usuwania 4-MMC za pomocą UiO-66-SO₃H w środowisku wodnym. Przeprowadzenie analogicznego badania w roztworze SBF, poskutkowało wzrostem skuteczności usuwania narkotyku. W każdym przypadku, poza UiO-66-SO₃H, doszło do zwiększenia wydajności procesu. Największym wzrostem efektywności cechował się materiał UiO-66-COOH, który w środowisku SBF jest w stanie usunąć ponad 70 % 4-MMC. Wykonano również doświadczenie polegające na adsorpcji 4-MMC na MOF-808 syntezowanych z użyciem promieniowania mikrofalowego. Największą skutecznością usuwania mefedronu cechował się MOF-808_60 o rozmiarach czastek wynoszących około 240 nm. W każdym przypadku zaobserwowano wzrost wydajności procesu w roztworze SBF.

Podobną zależność obserwujemy dla procesu adsorpcji MORPH na Zr-MOFach. W badaniach zastosowano następujące struktury: UiO-66-25%HCl, UiO-67 oraz NU-1000. Największą skutecznością, sięgającą około 90 %, wyróżnił się materiał NU-1000. Biorąc pod uwagę korzystne wyniki otrzymane zarówno dla procesu adsorpcji morfiny, jak i omawianego wcześniej uwalniania naloksonu, wykonano doświadczenia mające udowodnić możliwość zaprojektowania dualnego systemu detoksykacji organizmu. W jednym układzie zamknięto dwa rodzaje MOFów. Jeden z nich, NU-1000, miał pełnić rolę adsorbenta morfiny. Drugi natomiast, NAL@UiO-67, jako materiał kompozytowy, stanowił nośnik dla naloksonu, antidotum podczas zatrucia opioidami. Wspólny eksperyment potwierdził wysoką skuteczność zaproponowanego systemu. Uwalnianie NAL z NAL@UiO-67 osiągnęło około 10 %, co nie stanowi wysokiej wartości, jednakże odnosząc się do wartości masowych, ilość uwalnionego leku jest wystarczająca, aby

odwrócić skutek przedawkowania. Natomiast adsorpcja MORPH na NU-1000 osiągnęła wartość około 90 %, co świadczy o niemal całkowitym usunięciu narkotyku.

Ostatnim wykonanym doświadczeniem potwierdzającym możliwość zastosowania MOFów w procesie detoksykacji, była adsorpcja diazepamu (DIA). Zastosowane materiały wykazały wysokie zdolności adsorpcyjne. W przypadku NU-1000 i MIL-100 obserwowalny był nieznaczny wzrost wydajności procesu w jonowych roztworach jak SBF czy płyn Rinegra. Skuteczność usuwania DIA za pomocą UiO-67 spadła w SBF, natomiast wzrosła w roztworze Ringera. Dodatkowo, materiał UiO-67 oraz MIL-100 cechują się bardzo stopniową i kontrolowaną kinetyką adsorpcji, jednocześnie z zachowaniem skuteczności. W przypadku UiO-66-25% HCl -75% NH_2 widoczny jest spadek wydajności adsorpcji zarówno w SBF jak i roztworze Rinegra.

W pracy doktorskiej poruszono również problem związany z syntezą związków aktywnych farmakologicznie za pomocą alternatywnych źródeł energii. Dokonano syntezy dwóch leków: aripiprazolu (ARI) i wortioksetyny (WO). Oceniono wydajność procesu, czystość otrzymanych produktów końcowych, po czym scharakteryzowano leki, a następnie załadowano je do sieci metaloorganicznych, celem oceny ich profili uwalniania. Aripiprazol został syntezowany z zastosowaniem ultradźwięków. W tym celu posłużono się klasyczną łąnią oraz sonikatorem. Otrzymano następujące wydajności syntezy: 24 % oraz 67 % kolejno dla syntezy z sonikatora oraz łąni ultradźwiękowej. Czas trwania reakcji wynosił kolejno 10 minut oraz 120 minut. Syntezy prowadzone były w analogiczny sposób, w środowisku wodnym, z zastosowaniem katalizatora przeniesienia fazowego TBAB. W reakcjach uzyskano aripiprazol o wysokiej czystości, co potwierdzono za pomocą techniki UPLC-MS. Postęp reakcji oceniano przy użyciu techniki TLC. Zsyntezowane i oczyszczone związki zostały scharakteryzowane za pomocą XRD oraz FTIR. Profile uwalniania ARI z kompozytów ARI@MOF pokazały wzrost wydajności procesu podczas uwalniania w roztworze SBF. Szczególnie korzystną kinetyką, biorąc pod uwagę wydajność i kontrolowany charakter, cechują się materiały ARI@MIL-100 i ARI@MIL-101.

Kolejnym otrzymanym lekiem była wortioksetyna (WO). Syntezę prowadzono metodą konwencjonalną gdzie osiągnięto wydajność na poziomie 4.18 % po 30 h trwania procesu. Niska wydajność i bardzo długi czas syntezy stały się podstawą do wprowadzenia niekonwencjonalnych metod syntezy. Zastosowano więc promieniowanie

mikrofalowe oraz ultradźwięki. Synteza z użyciem MW pozwoliła na wzrost wydajności do ponad 10 % przy czasie skróconym do 88 minut. Natomiast zastosowanie ultradźwięków w postaci klasycznego sonikatora zapewniło uzyskanie wydajność równej 21 % po 10 minutach trwania procesu. Miara postępu reakcji sprawdzana była techniką TLC. Charakterystyki dokonano za pomocą XRD, FTIR oraz UPLC-MS. Uwalnianie WO z nośników opartych o sieci metaloorganiczne nie przyniosło zamierzonych efektów. Choć uwalnianie leku do H₂O przebiega stopniowo, kontrolowanie i wydajnie, osiągając wartość 50 % dla WO@UiO-66-25%HCl, zostaje ono zahamowane w środowisku SBF. Jedynie z WO@MIL-100 i WO@laktoza obserwujemy uwalnianie leku do roztworu SBF. Jednakże cechuje się ono niską wydajnością, wynoszącą około 10 %.

Abstract

This doctoral dissertation entitled “Modern medical materials based on metal-organic networks” is divided into four parts. In the first one, methods of synthesis and characterization of metal-organic networks are described. The second and third focus on the use of MOF-type materials as modern drug carriers and medical adsorbents. The fourth part, closing the dissertations, is devoted to the synthesis of active substances such as arypiprazole and vortioxetine by alternative methods, followed by the use of organometallic networks as carriers of synthesized drugs. The work addresses the problem of cancer and the improvement of anti-cancer therapies and the fight against the effects of overdose or mental illness. The research applied a variety of metal-organic frameworks, differing in building units, geometry, particle size, specific surfaces, stability or toxicity.

Considering the synthesis and characterization of metal-organic frameworks, materials based on zirconium Zr, iron Fe, zinc Zn, copper Cu metal centers were synthesized. Among zirconium-based MOFs, special attention was focused on the UiO-66 family, functionalizing its surface, and defecting its structure with various modulators. The following acids were used as modulators: hydrochloric acid, formic acid, acetic acid and benzoic acid. The effect of surface functionalization with functional groups was also investigated: -carboxyl, -amino, -sulfonyl and -aminosulfonyl. In addition to the UiO-66 family, UiO-67, MOF-808 and NU-1000 were synthesized. In addition, MIL-100 and MIL-101 with iron Fe metal centers, MOF-5, ZIF-8 and bioMOF-1 based on zinc Zn and HKUST-1 having copper Cu as a metal center were synthesized. Each MOF material was then characterized by XRD, FTIR, SEM, μ Ramana spectroscopy and low-temperature N₂ adsorption and desorption techniques.

The initial focus was on the application of organometallic networks as modern drug carriers. An experiment was conducted on the application of MOFs as drug delivery systems for anticancer therapy. The experiment involved loading the well-known chemotherapeutic agent 5-fluorouracil (5-FU) and α -cyano-4-hydroxycinnamic acid (α -CHC) into zirconium-based organometallic networks. The use of the two active substances was aimed at reducing the doses of the chemotherapeutic agent used, which is intended to help reduce the side effects of therapy and increase the effectivity of treatment with a safe antioxidant (α -CHC). The study examined the effects of defects and surface

functionalization with the -NH_2 group on drug release kinetics. The MOFs used were UiO-66, the structure of which had no UiO-66_{DF} defects, and UiO-66_{Be} defected with benzoic acid. In addition, the effect of increasing the content of the amine group on the surface of UiO-66 was studied. Materials were synthesized in which the content of the -NH_2 group increased from 25%, through 50%, 75%, up to 100%. The release kinetics were studied for H_2O , an acidified PBS solution of $\text{pH}=5.5$, and a solution simulating human lung fluid (*Simulated Lung Fluid, SLF*). The effects of both structure defect, the presence of functional groups, and the medium on the release profiles of both compounds were observed. In the case of 5-FU, regardless of the number of -NH_2 groups on the surface, about 25% of the drug was released from the organometallic network. In contrast, from 5-FU@UiO-66_{DF} and 5-FU@UiO-66_{Be} about 20%. The presence of dissolved ions in the diluent, favors the release of the chemotherapeutic in the case of 5-FU@UiO-66- NH_2 -X%, while limiting the release of 5-FU from MOFs without a functionalized surface. A different situation is observed for α -CHC. Here, the highest release efficiencies of the compound are observed for α -CHC@UiO-66-25% NH_2 and α -CHC@UiO-66_{Be} and are 88% and about 60%, respectively. Considering the yields and the nature of the release profiles of the two compounds, the metal-organic frameworks can be successfully applied in anticancer therapy.

Detoxification of the body during an overdose of psychoactive substances is another issue addressed. Three compounds classified as specific antidotes were studied, more specifically: propranolol (PRO) used during overdose of synthetic cathinones, including mephedrone (4-MMC), naloxone that reverses the effects of opioid abuse, including morphine, and flumazenil an antagonist of benzodiazepines, including diazepam. For PRO release, a relationship was noted. For stable organometallic networks like UiO-66-25% HCl , MOF-808 or NU-1000, release occurs more efficiently if conducted into a medium devoid of additional ions. For example, the release efficiency of PRO from PRO@UiO-66-25% HCl into H_2O is about 97% and then drops slightly to 90% in a solution simulating human body fluid (*Simulated Body Fluid, SBF*). However, the unstable PRO@UiO-67 composite releases only 27% of PRO into H_2O , but already 90% into the SBF solution. It has been noted that ions dissolved in solution have an inhibitory effect on the release of PRO from Zr-MOFs if they show stability. For unstable networks, such as the PRO@UiO-67 composite, or PRO@MOF-5 and PRO@HKUST-1,

we observe an increase in drug release efficiency in ionic environments. Above that, the release kinetics are more gradual, prolonged and controlled.

For naloxone, analogous relationships to those for PRO release were observed. The release of NAL into H₂O from NAL@UiO-66-25%HCL is most effective; however, it is reduced for ion-rich diluents like SBF or Simulated Gastric Fluid (*SGF*) solution. We observe an increase in the amount of naloxone released into SBF or SGF only for the unstable composite NAL@UiO-67 and NAL@bioMOF-1 (for SBF). In addition to the increase in yield, we observe a controlled and gradual nature of the release. In the case of NAL release from NAL@bioMOF-1, the process has been extended to 48 h. This is particularly significant given the main problem of naloxone therapy, namely the need for frequent dosing of the drug.

The last compound discussed is flumazenil (FLU). Its release profiles into H₂O, SBF and Ringer's solution reflecting gastric fluid were studied. In the case of UiO-66-25%HCL-75%NH₂ and NU-1000, we observe a decrease in the amount of FLU released into SBF and Rinegra solution. The opposite situation is evident for FLU@UiO-67 and FLU@MIL-100 composites, where the release of the antidote into both ionic solutions is very efficient and at the same time gradual.

Another issue explored in this dissertation is the possibility of using metal-organic networks as modern medical adsorbents during overdose. In the studies undertaken, adsorbents were developed for mephedrone (4-MMC), morphine (MORPH) and diazepam (DIA). Each substance represents a group of compounds with a high addictive potential, being a very common overdose.

Starting with the adsorption of 4-MMC, the experiment was carried out on MOFs of the UiO-66 family, whose surface was functionalized with a carboxyl, amine, sulfone and aminosulfone group. A significant effect of functional groups on the adsorption process was demonstrated. The highest removal efficiency of 4-MMC with UiO-66-SO₃H was observed in aqueous medium. Conducting an analogous test in SBF solution, resulted in an increase in the removal efficiency of the drug. In every case, except for UiO-66-SO₃H, there was an increase in process efficiency. The greatest increase in efficiency was characterized by the UiO-66-COOH material, which is able to remove more than 70% of 4-MMC in SBF medium. An experiment was also performed involving the adsorption of 4-MMC on MOF-808 synthesized using microwave radiation. The MOF-808_60 with

a particle size of about 240 nm had the highest removal efficiency for mephedrone. In each case, an increase in process efficiency was observed in the SBF solution.

A similar relationship is observed for the MORPH adsorption process on Zr-MOFs. The following structures were used in the study: UiO-66-25%HCl, UiO-67 and NU-1000. The highest efficiency, reaching about 90%, was distinguished by the NU-1000 material. Given the favorable results obtained for both the morphine adsorption process and the previously discussed naloxone release, experiments were performed to prove the feasibility of designing a dual body detoxification system. In one system, two types of MOFs were encapsulated. One of them, NU-1000, was to act as a morphine adsorbent. The other, NAL@UiO-67, as a composite material, served as a carrier for naloxone, an antidote during opioid poisoning. The joint experiment underpinned the high efficiency of the proposed system. The release of NAL from NAL@UiO-67 reached about 10%, which is not a high value, however, referring to mass values, the amount of drug released is sufficient to reverse the effect of overdose. On the other hand, the adsorption of MORPH on NU-1000 reached a value of about 90%, indicating almost complete removal of the drug.

The last experiment performed, confirming the applicability of MOFs in the detoxification process, was the adsorption of diazepam (DIA). The materials used showed high adsorption capacities. In the case of NU-1000 and MIL-100, a slight increase in process efficiency was observable in ionic solutions like SBF and Ringer's solution. The efficiency of DIA removal with UiO-67 decreased in SBF, while it increased in Ringer's solution. In addition, UiO-67 and MIL-100 material exhibit very gradual and controlled adsorption kinetics, while maintaining efficiency. In the case of UiO-66-25%HCl-75%NH₂, there is an apparent decrease in adsorption efficiency in both SBF and Ringer's solution.

The dissertation also addresses the problem of synthesizing pharmacologically active compounds using alternative energy sources. Two drugs were synthesized: arypiprazole (ARI) and vortioxetine (VO). The efficiency of the process, the purity of the obtained final product was evaluated, after which the drugs were characterized and then loaded into organometallic networks to evaluate their release profiles. Arypiprazole was synthesized using ultrasound. For this purpose, a classical bath and a sonicator were used. The following synthesis yields were obtained: 24% and 67% successively for the

synthesis from the sonicator and the ultrasonic bath. The reaction times were 10 min and 120 min, respectively. The syntheses were carried out in an analogous manner, in an aqueous medium, using the TBAB phase-transfer catalyst. The reactions resulted in pure products, as confirmed by UPLC-MS technique. In addition, the progress during the reactions was evaluated by TLC technique. The synthesized and purified compounds were characterized by XRD and FTIR. The release profiles of ARI from ARI@MOF composites showed an increase in process efficiency during release in SBF solution. ARI@MIL-100 and ARI@MIL-101 materials showed particularly favorable kinetics in terms of yield and controlled nature.

Another drug synthesized was vortioxetine (VO). It was synthesized by the classical method where a yield of 4.18% was achieved after 30 h of the process. The low yield and very long synthesis time became the basis for the introduction of alternative methods. Thus, microwave radiation and ultrasound were used. Synthesis using MW allowed an increase in yield to more than 10% with the time reduced to 88 min. On the other hand, the use of ultrasound in the form of a classical sonicator ensured a yield of 21% after 10 min of the process. A measure of the reaction progress was sparring with the TLC technique. Characterization was performed by XRD, FTIR and UPLC-MS. The release of VO from carriers based on metal-organic framework did not have the intended effect. Although the release of the drug into H₂O is gradual, controlled and efficient, reaching 50% for VO@UiO-66-25%HCl, it is inhibited in SBF medium. Only with VO@MIL-100 and VO@lactose is drug release into SBF solution observed. However, this is characterized by a low yield of about 10%.

Biobliografia

- [1] H. Furukawa, K. E. Cordova, M. O’Keeffe, and O. M. Yaghi, “The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks,” *Science* (1979), vol. 341, no. 6149, p. 1230444, Aug. 2013, doi: 10.1126/science.1230444.
- [2] O. M. Yaghi, “Reticular Chemistry in All Dimensions,” *ACS Cent Sci*, vol. 5, no. 8, pp. 1295–1300, Aug. 2019, doi: 10.1021/acscentsci.9b00750.
- [3] S. Adepu and S. Ramakrishna, “Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions,” *Molecules*, vol. 26, no. 19, p. 5905, Sep. 2021, doi: 10.3390/molecules26195905.
- [4] G. Tiwari *et al.*, “Drug delivery systems : An updated review,” vol. 2, no. 1, 2012, doi: 10.4103/2230-973X.96920.
- [5] S. He *et al.*, “Metal-organic frameworks for advanced drug delivery,” *Acta Pharm Sin B*, vol. 11, no. 8, pp. 2362–2395, 2021, doi: 10.1016/j.apsb.2021.03.019.
- [6] M. Cai *et al.*, “Metal Organic Frameworks as Drug Targeting Delivery Vehicles in the Treatment of Cancer,” *Pharmaceutics*, vol. 12, no. 3, p. 232, Mar. 2020, doi: 10.3390/pharmaceutics12030232.
- [7] H. D. Lawson, S. P. Walton, and C. Chan, “Metal-Organic Frameworks for Drug Delivery: A Design Perspective,” *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 13, no. 6, pp. 7004–7020, 2021, doi: 10.1021/acsami.1c01089.
- [8] R. L. Siegel, A. N. Giaquinto, and A. Jemal, “Cancer statistics, 2024,” *CA Cancer J Clin*, vol. 74, no. 1, pp. 12–49, Jan. 2024, doi: 10.3322/caac.21820.
- [9] P. Madhuri, A. Mukherjee, S. Manna, and M. Dhar, “Amitraz poisoning: Early gastric lavage can prevent life-threatening complications,” *J Family Med Prim Care*, vol. 9, no. 4, p. 2129, Apr. 2020, doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_1268_19.
- [10] H. An and J. Godwin, “Flumazenil in benzodiazepine overdose,” *Can Med Assoc J*, vol. 188, no. 17–18, pp. E537–E537, Dec. 2016, doi: 10.1503/cmaj.160357.
- [11] S. L. Dubovsky, B. M. Ghosh, J. C. Serotte, and V. Cranwell, “Psychotic Depression: Diagnosis, Differential Diagnosis, and Treatment,”

- Psychother Psychosom*, vol. 90, no. 3, pp. 160–177, 2021, doi: 10.1159/000511348.
- [12] A. Miola, B. Salvati, F. Sambataro, and T. Toffanin, “Aripiprazole for the treatment of delusional disorders: A systematic review,” *Gen Hosp Psychiatry*, vol. 66, pp. 34–43, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.genhosppsych.2020.06.012.
- [13] K. K. Gangu, S. Maddila, S. B. Mukkamala, and S. B. Jonnalagadda, “A review on contemporary Metal–Organic Framework materials,” *Inorganica Chim Acta*, vol. 446, pp. 61–74, May 2016, doi: 10.1016/j.ica.2016.02.062.
- [14] B. F. Hoskins and R. Robson, “Infinite polymeric frameworks consisting of three dimensionally linked rod-like segments,” *J Am Chem Soc*, vol. 111, no. 15, pp. 5962–5964, Jul. 1989, doi: 10.1021/ja00197a079.
- [15] O. M. Yaghi, G. Li, and H. Li, “Selective binding and removal of guests in a microporous metal–organic framework,” *Nature*, vol. 378, no. 6558, pp. 703–706, Dec. 1995, doi: 10.1038/378703a0.
- [16] R. Grünker *et al.*, “A new metal–organic framework with ultra-high surface area,” *Chemical Communications*, vol. 50, no. 26, pp. 3450–3452, Mar. 2014, doi: 10.1039/c4cc00113c.
- [17] T. De Villenoisy *et al.*, “Principles of Design and Synthesis of Metal Derivatives from MOFs,” *Advanced Materials*, vol. 35, no. 24, Jun. 2023, doi: 10.1002/adma.202210166.
- [18] C. W. Jones, “Metal–Organic Frameworks and Covalent Organic Frameworks: Emerging Advances and Applications,” *JACS Au*, vol. 2, no. 7, pp. 1504–1505, Jul. 2022, doi: 10.1021/jacsau.2c00376.
- [19] A. G. Wong-Foy, A. J. Matzger, and O. M. Yaghi, “Exceptional H₂ Saturation Uptake in Microporous Metal–Organic Frameworks,” *J Am Chem Soc*, vol. 128, no. 11, pp. 3494–3495, Mar. 2006, doi: 10.1021/ja058213h.
- [20] D. Pianca, M. Carboni, and D. Meyer, “3D-Printing of porous materials: Application to Metal–Organic Frameworks,” *Materials Letters: X*, vol. 13, p. 100121, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.mlblux.2022.100121.
- [21] S. Lawson, A.-A. Alwakwak, A. A. Rownaghi, and F. Rezaei, “Gel–Print–Grow: A New Way of 3D Printing Metal–Organic Frameworks,” *ACS*

Appl Mater Interfaces, vol. 12, no. 50, pp. 56108–56117, Dec. 2020, doi: 10.1021/acsami.0c18720.

- [22] X. Leng *et al.*, “Biocompatible Fe-Based Micropore Metal-Organic Frameworks as Sustained-Release Anticancer Drug Carriers,” *Molecules*, vol. 23, no. 10, p. 2490, Sep. 2018, doi: 10.3390/molecules23102490.
- [23] R. Amorim *et al.*, “Zeolite Structures Loading with an Anticancer Compound As Drug Delivery Systems,” *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 116, no. 48, pp. 25642–25650, Dec. 2012, doi: 10.1021/jp3093868.
- [24] W. Liu *et al.*, “A porous Cu(II)-based metal-organic framework carrier for pH-controlled anticancer drug delivery,” *Inorg Chem Commun*, vol. 111, no. October 2019, p. 107675, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.inoche.2019.107675.
- [25] J. Schnabel, R. Ettlinger, and H. Bunzen, “Zn-MOF-74 as pH-Responsive Drug-Delivery System of Arsenic Trioxide,” *ChemNanoMat*, vol. 6, no. 8, pp. 1229–1236, Aug. 2020, doi: 10.1002/cnma.202000221.
- [26] W. Cai, J. Wang, C. Chu, W. Chen, C. Wu, and G. Liu, “Metal–Organic Framework-Based Stimuli-Responsive Systems for Drug Delivery,” *Advanced Science*, vol. 6, no. 1, Jan. 2019, doi: 10.1002/advs.201801526.
- [27] S. Yu, K. Xu, Z. Wang, Z. Zhang, and Z. Zhang, “Bibliometric and visualized analysis of metal-organic frameworks in biomedical application,” *Front Bioeng Biotechnol*, vol. 11, May 2023, doi: 10.3389/fbioe.2023.1190654.
- [28] P. Nugent *et al.*, “Porous materials with optimal adsorption thermodynamics and kinetics for CO₂ separation,” *Nature*, vol. 495, no. 7439, pp. 80–84, Mar. 2013, doi: 10.1038/nature11893.
- [29] C. Altintas, O. F. Altundal, S. Keskin, and R. Yildirim, “Machine Learning Meets with Metal Organic Frameworks for Gas Storage and Separation,” *J Chem Inf Model*, vol. 61, no. 5, pp. 2131–2146, May 2021, doi: 10.1021/acs.jcim.1c00191.
- [30] P. Leo *et al.*, “Catalytic activity and stability of sulfonic-functionalized UiO-66 and MIL-101 materials in friedel-crafts acylation reaction,” *Catal Today*, vol. 390–391, no. September 2021, pp. 258–264, May 2022, doi: 10.1016/j.cattod.2021.10.007.

- [31] Y. Xue, S. Zheng, H. Xue, and H. Pang, "Metal–organic framework composites and their electrochemical applications," *J Mater Chem A Mater*, vol. 7, no. 13, pp. 7301–7327, 2019, doi: 10.1039/C8TA12178H.
- [32] V. Russo, M. Hmoudah, F. Broccoli, M. R. Iesce, O.-S. Jung, and M. Di Serio, "Applications of Metal Organic Frameworks in Wastewater Treatment: A Review on Adsorption and Photodegradation," *Frontiers in Chemical Engineering*, vol. 2, no. October, pp. 1–13, Oct. 2020, doi: 10.3389/fceng.2020.581487.
- [33] W. Mao *et al.*, "Effects of Acid Modulators on the Microwave-Assisted Synthesis of Cr/Sn Metal-Organic Frameworks," *Polymers (Basel)*, vol. 14, no. 18, p. 3826, Sep. 2022, doi: 10.3390/polym14183826.
- [34] R. Thür *et al.*, "Modulator-Mediated Functionalization of MOF-808 as a Platform Tool to Create High-Performance Mixed-Matrix Membranes," *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 11, no. 47, pp. 44792–44801, Nov. 2019, doi: 10.1021/acsami.9b19774.
- [35] V. F. Yusuf, N. I. Malek, and S. K. Kailasa, "Review on Metal-Organic Framework Classification, Synthetic Approaches, and Influencing Factors: Applications in Energy, Drug Delivery, and Wastewater Treatment," Dec. 13, 2022, *American Chemical Society*. doi: 10.1021/acsomega.2c05310.
- [36] K. Hyjek and P. Jodłowski, "Metal-organic frameworks for efficient drug adsorption and delivery," *Scientiae Radices*, vol. 2, no. 2, pp. 117–189, Jun. 2023, doi: 10.58332/scirad2023v2i2a03.
- [37] Q. Liu *et al.*, "Nitrogen-Rich Energetic Metal-Organic Framework: Synthesis, Structure, Properties, and Thermal Behaviors of Pb(II) Complex Based on N,N-Bis(1H-tetrazole-5-yl)-Amine," *Materials*, vol. 9, no. 8, p. 681, Aug. 2016, doi: 10.3390/ma9080681.
- [38] I. R. Perera, C. V Hettiarachchi, and U. Ranatunga, *Advances in Solar Energy Research*, no. January. in Energy, Environment, and Sustainability. Singapore: Springer Singapore, 2019. doi: 10.1007/978-981-13-3302-6.
- [39] P. Rocío-Bautista, I. Taima-Mancera, J. Pasán, and V. Pino, "Metal-Organic Frameworks in Green Analytical Chemistry," *Separations*, vol. 6, no. 3, p. 33, Jun. 2019, doi: 10.3390/separations6030033.
- [40] P. Wiśniewska, J. Haponiuk, M. R. Saeb, N. Rabiee, and S. A. Bencherif, "Mitigating metal-organic framework (MOF) toxicity for biomedical

- applications,” *Chemical Engineering Journal*, vol. 471, p. 144400, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.cej.2023.144400.
- [41] F.-M. Zhang *et al.*, “Postsynthetic Modification of ZIF-90 for Potential Targeted Codelivery of Two Anticancer Drugs,” *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 9, no. 32, pp. 27332–27337, Aug. 2017, doi: 10.1021/acsami.7b08451.
- [42] D. Wang, L. Bai, X. Huang, W. Yan, and S. Li, “Size-dependent acute toxicity and oxidative damage caused by cobalt-based framework (ZIF-67) to *Photobacterium phosphoreum*,” *Science of The Total Environment*, vol. 851, p. 158317, Dec. 2022, doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.158317.
- [43] Y. G. Proenza and R. L. Longo, “Simulation of the Adsorption and Release of Large Drugs by ZIF-8,” *J Chem Inf Model*, vol. 60, no. 2, pp. 644–652, 2020, doi: 10.1021/acs.jcim.9b00893.
- [44] D. Feng, Z. Gu, J. Li, H. Jiang, Z. Wei, and H. Zhou, “Zirconium-Metalloporphyrin PCN-222: Mesoporous Metal–Organic Frameworks with Ultrahigh Stability as Biomimetic Catalysts,” *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 51, no. 41, pp. 10307–10310, Oct. 2012, doi: 10.1002/anie.201204475.
- [45] E. Bellido, M. GuilleVIC, T. Hidalgo, M. J. Santander-Ortega, C. Serre, and P. Horcajada, “Understanding the Colloidal Stability of the Mesoporous MIL-100(Fe) Nanoparticles in Physiological Media,” *Langmuir*, vol. 30, no. 20, pp. 5911–5920, May 2014, doi: 10.1021/la5012555.
- [46] A. Li, X. Yang, and J. Chen, “A novel route to size-controlled MIL-53(Fe) metal–organic frameworks for combined chemodynamic therapy and chemotherapy for cancer,” *RSC Adv*, vol. 11, no. 18, pp. 10540–10547, 2021, doi: 10.1039/D0RA09915E.
- [47] Q. Zhou and G. Liu, “Urea-Functionalized MIL-101(Cr)@AC as a New Adsorbent to Remove Sulfacetamide in Wastewater Treatment,” *Ind Eng Chem Res*, vol. 59, no. 26, pp. 12056–12064, Jul. 2020, doi: 10.1021/acs.iecr.0c01037.
- [48] L. Hao, X. Li, M. J. Hurlock, X. Tu, and Q. Zhang, “Hierarchically porous UiO-66: facile synthesis, characterization and application,” *Chemical Communications*, vol. 54, no. 83, pp. 11817–11820, 2018, doi: 10.1039/C8CC05895D.

- [49] X. Zhao, S. Liu, C. Hu, Y. Liu, M. Pang, and J. Lin, "Controllable Synthesis of Monodispersed NU-1000 Drug Carrier for Chemotherapy," *ACS Appl Bio Mater*, vol. 2, no. 10, pp. 4436–4441, Oct. 2019, doi: 10.1021/acsabm.9b00621.
- [50] J. S. Seo *et al.*, "A homochiral metal–organic porous material for enantioselective separation and catalysis," *Nature*, vol. 404, no. 6781, pp. 982–986, Apr. 2000, doi: 10.1038/35010088.
- [51] R. Grünker *et al.*, "A new metal–organic framework with ultra-high surface area," *Chemical Communications*, vol. 50, no. 26, p. 3450, Mar. 2014, doi: 10.1039/c4cc00113c.
- [52] S. Yang *et al.*, "Selectivity and direct visualization of carbon dioxide and sulfur dioxide in a decorated porous host," *Nat Chem*, vol. 4, no. 11, pp. 887–894, Nov. 2012, doi: 10.1038/nchem.1457.
- [53] T. Baheri, Y. Yamini, M. Shamsayei, and M. Tabibpour, "Application of HKUST-1 metal-organic framework as coating for headspace solid-phase microextraction of some addictive drugs," *J Sep Sci*, vol. 44, no. 14, pp. 2814–2823, Jul. 2021, doi: 10.1002/jssc.202100070.
- [54] T. Ahnfeldt *et al.*, "[Al₄(OH)₂(OCH₃)₄(H₂N-bdc)₃]·xH₂O: A 12-Connected Porous Metal–Organic Framework with an Unprecedented Aluminum-Containing Brick," *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 48, no. 28, pp. 5163–5166, Jun. 2009, doi: 10.1002/anie.200901409.
- [55] D. Banerjee *et al.*, "Synthesis and Structural Characterization of Magnesium Based Coordination Networks in Different Solvents," *Cryst Growth Des*, vol. 11, no. 6, pp. 2572–2579, Jun. 2011, doi: 10.1021/cg200327y.
- [56] B. Maranescu and A. Visa, "Applications of Metal-Organic Frameworks as Drug Delivery Systems," *Int J Mol Sci*, vol. 23, no. 8, p. 4458, Apr. 2022, doi: 10.3390/ijms23084458.
- [57] V. V Butova, M. A. Soldatov, A. A. Guda, K. A. Lomachenko, and C. Lamberti, "Metal-organic frameworks: structure, properties, methods of synthesis and characterization," *Russian Chemical Reviews*, vol. 85, no. 3, pp. 280–307, Mar. 2016, doi: 10.1070/RCR4554.
- [58] D. Ma, G. Han, Z. F. Gao, and S. B. Chen, "Continuous UiO-66-Type Metal–Organic Framework Thin Film on Polymeric Support for Organic Solvent Nanofiltration," *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 11, no. 48, pp. 45290–45300, Dec. 2019, doi: 10.1021/acsami.9b16332.

- [59] S. Hausdorf, F. Baitalow, J. Seidel, and F. O. R. L. Mertens, "Gaseous Species as Reaction Tracers in the Solvothermal Synthesis of the Zinc Oxide Terephthalate MOF-5," *J Phys Chem A*, vol. 111, no. 20, pp. 4259–4266, May 2007, doi: 10.1021/jp0708291.
- [60] P. I. Scheurle *et al.*, "Helical Anthracene–Ethyne-Based MOF-74 Analogue," *Cryst Growth Des*, vol. 22, no. 5, pp. 2849–2853, May 2022, doi: 10.1021/acs.cgd.1c01145.
- [61] A. Pichon, A. Lazuen-Garay, and S. L. James, "Solvent-free synthesis of a microporous metal–organic framework," *CrystEngComm*, vol. 8, no. 3, p. 211, 2006, doi: 10.1039/b513750k.
- [62] M. Taheri, I. Di Bernardo, A. Lowe, D. R. Nisbet, and T. Tsuzuki, "Green Full Conversion of ZnO Nanopowders to Well-Dispersed Zeolitic Imidazolate Framework-8 (ZIF-8) Nanopowders via a Stoichiometric Mechanochemical Reaction for Fast Dye Adsorption," *Cryst Growth Des*, vol. 20, no. 4, pp. 2761–2773, Apr. 2020, doi: 10.1021/acs.cgd.0c00129.
- [63] M. Qiu, Q. Guan, and W. Li, "Controllable Assembly of Al-MIL-100 via an Inducing Occupied Effect and Its Selective Adsorption Activity," *Cryst Growth Des*, vol. 16, no. 7, pp. 3639–3646, Jul. 2016, doi: 10.1021/acs.cgd.6b00103.
- [64] P. H. M. Andrade *et al.*, "Iodine Uptake by Zr-/Hf-Based UiO-66 Materials: The Influence of Metal Substitution on Iodine Evolution," *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 14, no. 26, pp. 29916–29933, Jul. 2022, doi: 10.1021/acsami.2c07288.
- [65] P. J. Jodłowski *et al.*, "From crystal phase mixture to pure metal-organic frameworks – Tuning pore and structure properties," *Ultrason Sonochem*, vol. 95, no. January, p. 106377, May 2023, doi: 10.1016/j.ultsonch.2023.106377.
- [66] Z.-Q. Li *et al.*, "Ultrasonic synthesis of the microporous metal–organic framework Cu₃(BTC)₂ at ambient temperature and pressure: An efficient and environmentally friendly method," *Mater Lett*, vol. 63, no. 1, pp. 78–80, Jan. 2009, doi: 10.1016/j.matlet.2008.09.010.
- [67] C. TAO, Z. HU, L. MENG, F. WANG, and J. WANG, "Sonochemical Synthesis of Photoluminescent Nanoscale Eu(III)-Containing Metal-Organic Frameworks," *Materials Science*, vol. 21, no. 4, pp. 554–558, Nov. 2015, doi: 10.5755/j01.ms.21.4.9695.

- [68] A. Martinez Joaristi, J. Juan-Alcañiz, P. Serra-Crespo, F. Kapteijn, and J. Gascon, "Electrochemical Synthesis of Some Archetypical Zn^{2+} , Cu^{2+} , and Al^{3+} Metal Organic Frameworks," *Cryst Growth Des*, vol. 12, no. 7, pp. 3489–3498, Jul. 2012, doi: 10.1021/cg300552w.
- [69] D. Li, A. Yadav, H. Zhou, K. Roy, P. Thanasekaran, and C. Lee, "Advances and Applications of Metal-Organic Frameworks (MOFs) in Emerging Technologies: A Comprehensive Review," *Global Challenges*, vol. 8, no. 2, Feb. 2024, doi: 10.1002/gch2.202300244.
- [70] K. Chattopadhyay, M. Mandal, and D. K. Maiti, "Smart Metal–Organic Frameworks for Biotechnological Applications: A Mini-Review," *ACS Appl Bio Mater*, vol. 4, no. 12, pp. 8159–8171, Dec. 2021, doi: 10.1021/acsabm.1c00982.
- [71] O. K. Akeremale, O. T. Ore, A. A. Bayode, H. Badamasi, J. Adedeji Olusola, and S. S. Durodola, "Synthesis, characterization, and activation of metal organic frameworks (MOFs) for the removal of emerging organic contaminants through the adsorption-oriented process: A review," *Results Chem*, vol. 5, no. February, p. 100866, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.rechem.2023.100866.
- [72] L. Valenzano *et al.*, "Disclosing the Complex Structure of UiO-66 Metal Organic Framework: A Synergic Combination of Experiment and Theory," *Chemistry of Materials*, vol. 23, no. 7, pp. 1700–1718, Apr. 2011, doi: 10.1021/cm1022882.
- [73] Y. Feng, Q. Chen, M. Jiang, and J. Yao, "Tailoring the Properties of UiO-66 through Defect Engineering: A Review," *Ind Eng Chem Res*, vol. 58, no. 38, pp. 17646–17659, Sep. 2019, doi: 10.1021/acs.iecr.9b03188.
- [74] A. Schaate *et al.*, "Modulated Synthesis of Zr-Based Metal–Organic Frameworks: From Nano to Single Crystals," *Chemistry – A European Journal*, vol. 17, no. 24, pp. 6643–6651, Jun. 2011, doi: 10.1002/chem.201003211.
- [75] X. Zhang *et al.*, "Defects controlled by acid-modulators and water molecules enabled UiO-67 for exceptional toluene uptakes: An experimental and theoretical study," *Chemical Engineering Journal*, vol. 427, no. July 2021, p. 131573, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.cej.2021.131573.
- [76] Y. Kondo, Y. Kuwahara, K. Mori, and H. Yamashita, "Dual Role of Missing-Linker Defects Terminated by Acetate Ligands in a Zirconium-Based MOF in Promoting Photocatalytic Hydrogen Peroxide

- Production,” *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 125, no. 51, pp. 27909–27918, Dec. 2021, doi: 10.1021/acs.jpcc.1c07735.
- [77] G. C. Shearer, S. Chavan, S. Bordiga, S. Svelle, U. Olsbye, and K. P. Lillerud, “Defect Engineering: Tuning the Porosity and Composition of the Metal–Organic Framework UiO-66 via Modulated Synthesis,” *Chemistry of Materials*, vol. 28, no. 11, pp. 3749–3761, Jun. 2016, doi: 10.1021/acs.chemmater.6b00602.
- [78] C. Atzori *et al.*, “Effect of Benzoic Acid as a Modulator in the Structure of UiO-66: An Experimental and Computational Study,” *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 121, no. 17, pp. 9312–9324, May 2017, doi: 10.1021/acs.jpcc.7b00483.
- [79] M. J. Cliffe *et al.*, “Correlated defect nanoregions in a metal–organic framework,” *Nat Commun*, vol. 5, no. 1, p. 4176, Jun. 2014, doi: 10.1038/ncomms5176.
- [80] L. Liu *et al.*, “Imaging defects and their evolution in a metal–organic framework at sub-unit-cell resolution,” *Nat Chem*, vol. 11, no. 7, pp. 622–628, Jul. 2019, doi: 10.1038/s41557-019-0263-4.
- [81] S. M. Chavan *et al.*, “Synthesis and Characterization of Amine-Functionalized Mixed-Ligand Metal–Organic Frameworks of UiO-66 Topology,” *Inorg Chem*, vol. 53, no. 18, pp. 9509–9515, Sep. 2014, doi: 10.1021/ic500607a.
- [82] G. Lv, J. Liu, Z. Xiong, Z. Zhang, and Z. Guan, “Selectivity Adsorptive Mechanism of Different Nitrophenols on UiO-66 and UiO-66-NH₂ in Aqueous Solution,” *J Chem Eng Data*, vol. 61, no. 11, pp. 3868–3876, Nov. 2016, doi: 10.1021/acs.jced.6b00581.
- [83] K. A. Mocniak, I. Kubajewska, D. E. M. Spillane, G. R. Williams, and R. E. Morris, “Incorporation of cisplatin into the metal–organic frameworks UiO66-NH₂ and UiO66 – encapsulation vs. conjugation,” *RSC Adv*, vol. 5, no. 102, pp. 83648–83656, 2015, doi: 10.1039/C5RA14011K.
- [84] R. Custelcean and M. G. Gorbunova, “A Metal–Organic Framework Functionalized with Free Carboxylic Acid Sites and Its Selective Binding of a Cl(H₂O)₄[−] Cluster,” *J Am Chem Soc*, vol. 127, no. 47, pp. 16362–16363, Nov. 2005, doi: 10.1021/ja055528o.
- [85] X.-B. Yin, Y.-Q. Sun, H. Yu, Y. Cheng, and C. Wen, “Design and Multiple Applications of Mixed-Ligand Metal–Organic Frameworks with Dual

- Emission,” *Anal Chem*, vol. 94, no. 12, pp. 4938–4947, Mar. 2022, doi: 10.1021/acs.analchem.1c02949.
- [86] S.-S. Mortazavi, A. Abbasi, and M. Masteri-Farahani, “Influence of SO₃H groups incorporated as Brønsted acidic parts by tandem post-synthetic functionalization on the catalytic behavior of MIL-101(Cr) MOF for methanolysis of styrene oxide,” *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*, vol. 599, no. April, p. 124703, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.colsurfa.2020.124703.
- [87] R. Ghorbani-Vaghei, D. A. Davood Azarifar, S. Daliran, and A. R. Oveisi, “The UiO-66-SO₃H metal–organic framework as a green catalyst for the facile synthesis of dihydro-2-oxypyrrole derivatives,” *RSC Adv*, vol. 6, no. 35, pp. 29182–29189, 2016, doi: 10.1039/C6RA00463F.
- [88] T. Xu, M. A. Shehzad, X. Wang, B. Wu, L. Ge, and T. Xu, “Engineering Leaf-Like UiO-66-SO₃H Membranes for Selective Transport of Cations,” *Nanomicro Lett*, vol. 12, no. 1, p. 51, Dec. 2020, doi: 10.1007/s40820-020-0386-6.
- [89] D. Cunha, C. Gaudin, I. Colinet, P. Horcajada, G. Maurin, and C. Serre, “Rationalization of the entrapping of bioactive molecules into a series of functionalized porous zirconium terephthalate MOFs,” *J Mater Chem B*, vol. 1, no. 8, pp. 1101–1108, 2013, doi: 10.1039/c2tb00366j.
- [90] H. Molavi, H. Moghimi, and R. A. Taheri, “Zr-Based MOFs with High Drug Loading for Adsorption Removal of Anti-Cancer Drugs: A Potential Drug Storage,” *Appl Organomet Chem*, vol. 34, no. 4, pp. 4–9, Apr. 2020, doi: 10.1002/aoc.5549.
- [91] A. Jrad, B. J. Abu Tarboush, M. Hmadeh, and M. Ahmad, “Tuning acidity in zirconium-based metal organic frameworks catalysts for enhanced production of butyl butyrate,” *Appl Catal A Gen*, vol. 570, pp. 31–41, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.apcata.2018.11.003.
- [92] H. G. T. Nguyen *et al.*, “Design, Synthesis, Characterization, and Catalytic Properties of a Large-Pore Metal-Organic Framework Possessing Single-Site Vanadyl(monocatecholate) Moieties,” *Cryst Growth Des*, vol. 13, no. 8, pp. 3528–3534, Aug. 2013, doi: 10.1021/cg400500t.
- [93] S. Ahn *et al.*, “Pushing the Limits on Metal–Organic Frameworks as a Catalyst Support: NU-1000 Supported Tungsten Catalysts for o - Xylene Isomerization and Disproportionation,” *J Am Chem Soc*, vol. 140, no. 27, pp. 8535–8543, Jul. 2018, doi: 10.1021/jacs.8b04059.

- [94] X. Wang *et al.*, "Vanadium Catalyst on Isostructural Transition Metal, Lanthanide, and Actinide Based Metal–Organic Frameworks for Alcohol Oxidation," *J Am Chem Soc*, vol. 141, no. 20, pp. 8306–8314, May 2019, doi: 10.1021/jacs.9b02603.
- [95] Q. Wang and D. Astruc, "State of the Art and Prospects in Metal–Organic Framework (MOF)-Based and MOF-Derived Nanocatalysis," *Chem Rev*, vol. 120, no. 2, pp. 1438–1511, Jan. 2020, doi: 10.1021/acs.chemrev.9b00223.
- [96] H. Wu *et al.*, "Unusual and Highly Tunable Missing-Linker Defects in Zirconium Metal–Organic Framework UiO-66 and Their Important Effects on Gas Adsorption," *J Am Chem Soc*, vol. 135, no. 28, pp. 10525–10532, Jul. 2013, doi: 10.1021/ja404514r.
- [97] H. Li *et al.*, "Porous metal-organic frameworks for gas storage and separation: Status and challenges," *EnergyChem*, vol. 1, no. 1, p. 100006, Jul. 2019, doi: 10.1016/j.enchem.2019.100006.
- [98] J. LI, S. CHENG, Q. ZHAO, P. LONG, and J. DONG, "Synthesis and hydrogen-storage behavior of metal–organic framework MOF-5," *Int J Hydrogen Energy*, vol. 34, no. 3, pp. 1377–1382, Feb. 2009, doi: 10.1016/j.ijhydene.2008.11.048.
- [99] T. M. McDonald, W. R. Lee, J. A. Mason, B. M. Wiers, C. S. Hong, and J. R. Long, "Capture of Carbon Dioxide from Air and Flue Gas in the Alkylamine-Appended Metal–Organic Framework mmen-Mg₂(dobpdc)," *J Am Chem Soc*, vol. 134, no. 16, pp. 7056–7065, Apr. 2012, doi: 10.1021/ja300034j.
- [100] K. Pirzadeh, K. Esfandiari, A. A. Ghoreyshi, and M. Rahimnejad, "CO₂ and N₂ adsorption and separation using aminated UiO-66 and Cu₃(BTC)₂: A comparative study," *Korean Journal of Chemical Engineering*, vol. 37, no. 3, pp. 513–524, Mar. 2020, doi: 10.1007/s11814-019-0433-5.
- [101] L. Cui, J. Wu, J. Li, and H. Ju, "Electrochemical Sensor for Lead Cation Sensitized with a DNA Functionalized Porphyrinic Metal–Organic Framework," *Anal Chem*, vol. 87, no. 20, pp. 10635–10641, Oct. 2015, doi: 10.1021/acs.analchem.5b03287.
- [102] W. Zhan, Q. Kuang, J. Zhou, X. Kong, Z. Xie, and L. Zheng, "Semiconductor@Metal–Organic Framework Core–Shell Heterostructures: A Case of ZnO@ZIF-8 Nanorods with Selective

- Photoelectrochemical Response,” *J Am Chem Soc*, vol. 135, no. 5, pp. 1926–1933, Feb. 2013, doi: 10.1021/ja311085e.
- [103] W. J. Rieter, K. M. L. Taylor, and W. Lin, “Surface Modification and Functionalization of Nanoscale Metal–Organic Frameworks for Controlled Release and Luminescence Sensing,” *J Am Chem Soc*, vol. 129, no. 32, pp. 9852–9853, Aug. 2007, doi: 10.1021/ja073506r.
- [104] V. A. Tran *et al.*, “Metal–Organic Frameworks-Derived Material for Electrochemical Biosensors: Recent Applications and Prospects,” *Ind Eng Chem Res*, vol. 62, no. 11, pp. 4738–4753, Mar. 2023, doi: 10.1021/acs.iecr.2c04399.
- [105] F. Li, J. Du, H. Yang, W. Shi, and P. Cheng, “Nitrogen-doped-carbon-coated SnO₂ nanoparticles derived from a SnO₂@MOF composite as a lithium ion battery anode material,” *RSC Adv*, vol. 7, no. 32, pp. 20062–20067, 2017, doi: 10.1039/C7RA02703F.
- [106] Z. Gao *et al.*, “Synthesis, Characterization, and Electrocatalytic Activity Exploration of MOF-74: A Research-Style Laboratory Experiment,” *J Chem Educ*, vol. 98, no. 10, pp. 3341–3347, Oct. 2021, doi: 10.1021/acs.jchemed.1c00583.
- [107] S.-J. Shin, J. W. Gittins, M. J. Golomb, A. C. Forse, and A. Walsh, “Microscopic Origin of Electrochemical Capacitance in Metal–Organic Frameworks,” *J Am Chem Soc*, vol. 145, no. 26, pp. 14529–14538, Jul. 2023, doi: 10.1021/jacs.3c04625.
- [108] Y. Gao *et al.*, “Synthesis of nickel carbonate hydroxide@zeolitic imidazolate framework-67 (Ni₂CO₃(OH)₂@ZIF-67) for pseudocapacitor applications,” *J Appl Electrochem*, vol. 45, no. 6, pp. 541–547, Jun. 2015, doi: 10.1007/s10800-015-0795-2.
- [109] A. E. Thorarinsdottir and T. D. Harris, “Metal–Organic Framework Magnets,” *Chem Rev*, vol. 120, no. 16, pp. 8716–8789, Aug. 2020, doi: 10.1021/acs.chemrev.9b00666.
- [110] G. Wu *et al.*, “Magnetic copper-based metal organic framework as an effective and recyclable adsorbent for removal of two fluoroquinolone antibiotics from aqueous solutions,” *J Colloid Interface Sci*, vol. 528, pp. 360–371, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.jcis.2018.05.105.
- [111] S. Cao, T. Tang, C. Xi, and Z. Chen, “Fabricating magnetic GO/ZIF-8 nanocomposite for amphetamine adsorption from water: Capability and mechanism,” *Chemical Engineering Journal*, vol. 422, no. April, p. 130096, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.cej.2021.130096.

- [112] I. Ahmed and S. H. Jhung, "Applications of metal-organic frameworks in adsorption/separation processes via hydrogen bonding interactions," *Chemical Engineering Journal*, vol. 310, pp. 197–215, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.cej.2016.10.115.
- [113] E. E. Sann, Y. Pan, Z. Gao, S. Zhan, and F. Xia, "Highly hydrophobic ZIF-8 particles and application for oil-water separation," *Sep Purif Technol*, vol. 206, pp. 186–191, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.seppur.2018.04.027.
- [114] J. R. de Andrade, M. F. Oliveira, M. G. C. da Silva, and M. G. A. Vieira, "Adsorption of Pharmaceuticals from Water and Wastewater Using Nonconventional Low-Cost Materials: A Review," *Ind Eng Chem Res*, vol. 57, no. 9, pp. 3103–3127, Mar. 2018, doi: 10.1021/acs.iecr.7b05137.
- [115] J. Imanipoor, M. Mohammadi, M. Dinari, and M. R. Ehsani, "Adsorption and Desorption of Amoxicillin Antibiotic from Water Matrices Using an Effective and Recyclable MIL-53(Al) Metal–Organic Framework Adsorbent," *J Chem Eng Data*, vol. 66, no. 1, pp. 389–403, Jan. 2021, doi: 10.1021/acs.jced.0c00736.
- [116] D. Mukherjee, J. Behera, S. Mondal, S. C. Pal, D. Volkmer, and M. C. Das, "Critical Perspectives on Metal–Organic Frameworks and Their Composites for the Adsorptive Removal of Antibiotics from Wastewater Matrices," *Cryst Growth Des*, vol. 23, no. 11, pp. 7612–7634, Nov. 2023, doi: 10.1021/acs.cgd.3c00892.
- [117] M. R. Azhar, H. R. Abid, H. Sun, V. Periasamy, M. O. Tadé, and S. Wang, "Excellent performance of copper based metal organic framework in adsorptive removal of toxic sulfonamide antibiotics from wastewater," *J Colloid Interface Sci*, vol. 478, pp. 344–352, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.jcis.2016.06.032.
- [118] Y. Zhao, H. Zhao, X. Zhao, Y. Qu, and D. Liu, "Synergistic effect of electrostatic and coordination interactions for adsorption removal of cephalexin from water using a zirconium-based metal-organic framework," *J Colloid Interface Sci*, vol. 580, pp. 256–263, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.jcis.2020.07.013.
- [119] T. Rasheed *et al.*, "Environmental threatening concern and efficient removal of pharmaceutically active compounds using metal-organic frameworks as adsorbents," *Environ Res*, vol. 185, no. October 2019, p. 109436, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.envres.2020.109436.

- [120] S.-Q. Deng *et al.*, “Hydrolytically Stable Nanotubular Cationic Metal–Organic Framework for Rapid and Efficient Removal of Toxic Oxo-Anions and Dyes from Water,” *Inorg Chem*, vol. 58, no. 4, pp. 2899–2909, Feb. 2019, doi: 10.1021/acs.inorgchem.9b00104.
- [121] G. Zhang *et al.*, “Ultrastable Zirconium-Based Cationic Metal–Organic Frameworks for Perrhenate Removal from Wastewater,” *Inorg Chem*, vol. 60, no. 16, pp. 11730–11738, Aug. 2021, doi: 10.1021/acs.inorgchem.1c00512.
- [122] M. R. Saeb, N. Rabiee, M. Mozafari, and E. Mostafavi, “Metal-Organic Frameworks (MOFs)-Based Nanomaterials for Drug Delivery,” *Materials*, vol. 14, no. 13, p. 3652, Jun. 2021, doi: 10.3390/ma14133652.
- [123] W. Wang, S. Zheng, Y. Hong, X. Xu, X. Feng, and H. Song, “Hydrogel–Metal–Organic-Framework Nanoparticle Composites for Immobilization of Active Biomacromolecules,” *ACS Appl Nano Mater*, vol. 5, no. 2, pp. 2222–2230, Feb. 2022, doi: 10.1021/acsanm.1c03904.
- [124] L. Wang, H. Xu, J. Gao, J. Yao, and Q. Zhang, “Recent progress in metal-organic frameworks-based hydrogels and aerogels and their applications,” *Coord Chem Rev*, vol. 398, p. 213016, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.ccr.2019.213016.
- [125] S. Yao, J. Chi, Y. Wang, Y. Zhao, Y. Luo, and Y. Wang, “Zn-MOF Encapsulated Antibacterial and Degradable Microneedles Array for Promoting Wound Healing,” *Adv Healthc Mater*, vol. 10, no. 12, pp. 1–10, Jun. 2021, doi: 10.1002/adhm.202100056.
- [126] M. Filippousi *et al.*, “Biocompatible Zr-based nanoscale MOFs coated with modified poly(ϵ -caprolactone) as anticancer drug carriers,” *Int J Pharm*, vol. 509, no. 1–2, pp. 208–218, Jul. 2016, doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.05.048.
- [127] X. Li, M. Porcino, J. Qiu, D. Constantin, C. Martineau-Corcos, and R. Gref, “Doxorubicin-Loaded Metal-Organic Frameworks Nanoparticles with Engineered Cyclodextrin Coatings: Insights on Drug Location by Solid State NMR Spectroscopy,” *Nanomaterials*, vol. 11, no. 4, p. 945, Apr. 2021, doi: 10.3390/nano11040945.
- [128] P. H. Ho, F. Salles, F. Di Renzo, and P. Trens, “One-pot synthesis of 5-FU@ZIF-8 and ibuprofen@ZIF-8 nanoparticles,” *Inorganica Chim Acta*, vol. 500, p. 119229, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.ica.2019.119229.

- [129] K. Dymek *et al.*, “Metal-organic frameworks@silks composites as efficient levofloxacin carriers against nosocomial infections and pathogens,” *Appl Mater Today*, vol. 36, no. December 2023, p. 102044, Feb. 2024, doi: 10.1016/j.apmt.2023.102044.
- [130] Y. Yang *et al.*, “Toxicity, biodistribution and oxidative damage caused by zirconia nanoparticles after intravenous injection,” *Int J Nanomedicine*, vol. Volume 14, pp. 5175–5186, Jul. 2019, doi: 10.2147/IJN.S197565.
- [131] H. Bunzen, “Chemical Stability of Metal-organic Frameworks for Applications in Drug Delivery,” *ChemNanoMat*, vol. 7, no. 9, pp. 998–1007, Sep. 2021, doi: 10.1002/cnma.202100226.
- [132] M. de J. Velásquez-Hernández *et al.*, “Degradation of ZIF-8 in phosphate buffered saline media,” *CrystEngComm*, vol. 21, no. 31, pp. 4538–4544, 2019, doi: 10.1039/C9CE00757A.
- [133] J. Liu, Y. Li, and Z. Lou, “Recent Advancements in MOF/Biomass and Bio-MOF Multifunctional Materials: A Review,” *Sustainability*, vol. 14, no. 10, p. 5768, May 2022, doi: 10.3390/su14105768.
- [134] S. K. Alsaiani *et al.*, “Sustained and targeted delivery of checkpoint inhibitors by metal-organic frameworks for cancer immunotherapy,” *Sci Adv*, vol. 7, no. 4, pp. 1–11, Jan. 2021, doi: 10.1126/sciadv.abe7174.
- [135] M. Wu and Y. Yang, “Metal–Organic Framework (MOF)-Based Drug/Cargo Delivery and Cancer Therapy,” *Advanced Materials*, vol. 29, no. 23, pp. 1–20, Jun. 2017, doi: 10.1002/adma.201606134.
- [136] F. Demir Duman, A. Monaco, R. Foulkes, C. R. Becer, and R. S. Forgan, “Glycopolymer-Functionalized MOF-808 Nanoparticles as a Cancer-Targeted Dual Drug Delivery System for Carboplatin and Floxuridine,” *ACS Appl Nano Mater*, vol. 5, no. 10, pp. 13862–13873, Oct. 2022, doi: 10.1021/acsanm.2c01632.
- [137] Y. He *et al.*, “Pulmonary Targeting Crosslinked Cyclodextrin Metal–Organic Frameworks for Lung Cancer Therapy,” *Adv Funct Mater*, vol. 31, no. 3, Jan. 2021, doi: 10.1002/adfm.202004550.
- [138] H. Dong *et al.*, “Folic Acid Functionalized Zirconium-Based Metal–Organic Frameworks as Drug Carriers for Active Tumor-Targeted Drug Delivery,” *Chemistry – A European Journal*, vol. 24, no. 64, pp. 17148–17154, Nov. 2018, doi: 10.1002/chem.201804153.

- [139] R. Abazari, F. Ataei, A. Morsali, A. M. Z. Slawin, and C. L. Carpenter-Warren, "A Luminescent Amine-Functionalized Metal–Organic Framework Conjugated with Folic Acid as a Targeted Biocompatible pH-Responsive Nanocarrier for Apoptosis Induction in Breast Cancer Cells," *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 11, no. 49, pp. 45442–45454, Dec. 2019, doi: 10.1021/acsami.9b16473.
- [140] M. Fytory, K. K. Arafa, W. M. A. El Rouby, A. A. Farghali, M. Abdel-Hafiez, and I. M. El-Sherbiny, "Dual-ligated metal organic framework as novel multifunctional nanovehicle for targeted drug delivery for hepatic cancer treatment," *Sci Rep*, vol. 11, no. 1, p. 19808, Oct. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-99407-5.
- [141] P. Ji *et al.*, "Hyaluronic acid-coated metal-organic frameworks benefit the ROS-mediated apoptosis and amplified anticancer activity of artesunate," *J Drug Target*, vol. 28, no. 10, pp. 1096–1109, Nov. 2020, doi: 10.1080/1061186X.2020.1781136.
- [142] H. Zhao, Y. Zhao, and D. Liu, "pH and H₂S Dual-Responsive Magnetic Metal–Organic Frameworks for Controlling the Release of 5-Fluorouracil," *ACS Appl Bio Mater*, vol. 4, no. 9, pp. 7103–7110, Sep. 2021, doi: 10.1021/acsabm.1c00710.
- [143] Y. Wang *et al.*, "Metal-organic frameworks for stimuli-responsive drug delivery," *Biomaterials*, vol. 230, no. June 2019, p. 119619, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.119619.
- [144] J.-C. Yang, Y. Chen, Y.-H. Li, and X.-B. Yin, "Magnetic Resonance Imaging-Guided Multi-Drug Chemotherapy and Photothermal Synergistic Therapy with pH and NIR-Stimulation Release," *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 9, no. 27, pp. 22278–22288, Jul. 2017, doi: 10.1021/acsami.7b06105.
- [145] Z. Liang *et al.*, "A protein@metal–organic framework nanocomposite for pH-triggered anticancer drug delivery," *Dalton Transactions*, vol. 47, no. 30, pp. 10223–10228, 2018, doi: 10.1039/C8DT01789A.
- [146] B. Lei, M. Wang, Z. Jiang, W. Qi, R. Su, and Z. He, "Constructing Redox-Responsive Metal–Organic Framework Nanocarriers for Anticancer Drug Delivery," *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 10, no. 19, pp. 16698–16706, May 2018, doi: 10.1021/acsami.7b19693.
- [147] X. Yang, Q. Tang, Y. Jiang, M. Zhang, M. Wang, and L. Mao, "Nanoscale ATP-Responsive Zeolitic Imidazole Framework-90 as a General Platform for Cytosolic Protein Delivery and Genome Editing," *J Am*

- Chem Soc*, vol. 141, no. 9, pp. 3782–3786, Mar. 2019, doi: 10.1021/jacs.8b11996.
- [148] M. U. Akbar, M. Badar, and M. Zaheer, “Programmable Drug Release from a Dual-Stimuli Responsive Magnetic Metal–Organic Framework,” *ACS Omega*, vol. 7, no. 36, pp. 32588–32598, Sep. 2022, doi: 10.1021/acsomega.2c04144.
- [149] D. Bůžek, S. Adamec, K. Lang, and J. Demel, “Metal–organic frameworks vs. buffers: case study of UiO-66 stability,” *Inorg Chem Front*, vol. 8, no. 3, pp. 720–734, 2021, doi: 10.1039/D0QI00973C.
- [150] G.-Y. Zhang, Y.-H. Zhuang, D. Shan, G.-F. Su, S. Cosnier, and X.-J. Zhang, “Zirconium-Based Porphyrinic Metal–Organic Framework (PCN-222): Enhanced Photoelectrochemical Response and Its Application for Label-Free Phosphoprotein Detection,” *Anal Chem*, vol. 88, no. 22, pp. 11207–11212, Nov. 2016, doi: 10.1021/acs.analchem.6b03484.
- [151] X.-Y. Xu *et al.*, “Light-responsive UiO-66-NH₂/Ag₃PO₄ MOF-nanoparticle composites for the capture and release of sulfamethoxazole,” *Chemical Engineering Journal*, vol. 350, pp. 436–444, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.cej.2018.06.005.
- [152] K. Jiang *et al.*, “Pressure controlled drug release in a Zr-cluster-based MOF,” *J Mater Chem B*, vol. 4, no. 39, pp. 6398–6401, 2016, doi: 10.1039/C6TB01756H.
- [153] H.-X. Zhao *et al.*, “Theranostic metal–organic framework core–shell composites for magnetic resonance imaging and drug delivery,” *Chem Sci*, vol. 7, no. 8, pp. 5294–5301, 2016, doi: 10.1039/C6SC01359G.
- [154] X.-Q. Zhan *et al.*, “Magnetic MOF for AO7 Removal and Targeted Delivery,” *Crystals (Basel)*, vol. 8, no. 6, p. 250, Jun. 2018, doi: 10.3390/cryst8060250.
- [155] W. Shang, L. Peng, P. Guo, H. Hui, X. Yang, and J. Tian, “Metal–Organic Frameworks as a Theranostic Nanoplatfrom for Combinatorial Chemophotothermal Therapy Adapted to Different Administration,” *ACS Biomater Sci Eng*, vol. 6, no. 2, pp. 1008–1016, Feb. 2020, doi: 10.1021/acsbiomaterials.9b01075.
- [156] D. Zhao, W. Zhang, S. Yu, S.-L. Xia, Y.-N. Liu, and G.-J. Yang, “Application of MOF-based nanotherapeutics in light-mediated cancer diagnosis and therapy,” *J Nanobiotechnology*, vol. 20, no. 1, p. 421, Sep. 2022, doi: 10.1186/s12951-022-01631-2.

- [157] K. E. deKrafft, W. S. Boyle, L. M. Burk, O. Z. Zhou, and W. Lin, “Zr- and Hf-based nanoscale metal–organic frameworks as contrast agents for computed tomography,” *J Mater Chem*, vol. 22, no. 35, p. 18139, Jan. 2012, doi: 10.1039/c2jm32299d.
- [158] D. Chen *et al.*, “In Vivo Targeting and Positron Emission Tomography Imaging of Tumor with Intrinsically Radioactive Metal–Organic Frameworks Nanomaterials,” *ACS Nano*, vol. 11, no. 4, pp. 4315–4327, Apr. 2017, doi: 10.1021/acsnano.7b01530.
- [159] X. Gao, M. Zhai, W. Guan, J. Liu, Z. Liu, and A. Damirin, “Controllable Synthesis of a Smart Multifunctional Nanoscale Metal–Organic Framework for Magnetic Resonance/Optical Imaging and Targeted Drug Delivery,” *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 9, no. 4, pp. 3455–3462, Feb. 2017, doi: 10.1021/acsami.6b14795.
- [160] R. G. Kolkman, P. J. Brands, W. Steenbergen, and T. G. van Leeuwen, “Real-time in vivo photoacoustic and ultrasound imaging,” *J Biomed Opt*, vol. 13, no. 05, p. 1, Sep. 2008, doi: 10.1117/1.3005421.
- [161] S. Suárez-García, R. Solórzano, F. Novio, R. Alibés, F. Busqué, and D. Ruiz-Molina, “Coordination polymers nanoparticles for bioimaging,” *Coord Chem Rev*, vol. 432, p. 213716, Apr. 2021, doi: 10.1016/j.ccr.2020.213716.
- [162] Y. Yang *et al.*, “Core-shell and co-doped nanoscale metal-organic particles (NMOPs) obtained via post-synthesis cation exchange for multimodal imaging and synergistic thermo-radiotherapy,” *NPG Asia Mater*, vol. 9, no. 1, pp. e344–e344, Jan. 2017, doi: 10.1038/am.2016.205.
- [163] W. Liu *et al.*, “Fluorescent Imaging-Guided Chemotherapy-and-Photodynamic Dual Therapy with Nanoscale Porphyrin Metal–Organic Framework,” *Small*, vol. 13, no. 17, p. 1603459, May 2017, doi: 10.1002/sml.201603459.
- [164] X. Gao, Y. Wang, G. Ji, R. Cui, and Z. Liu, “One-pot synthesis of hierarchical-pore metal–organic frameworks for drug delivery and fluorescent imaging,” *CrystEngComm*, vol. 20, no. 8, pp. 1087–1093, Jan. 2018, doi: 10.1039/C7CE02053H.
- [165] Y. Zhang *et al.*, “Engineering Metal–Organic Frameworks for Photoacoustic Imaging-Guided Chemo-/Photothermal Combinational Tumor Therapy,” *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 10, no. 48, pp. 41035–41045, Dec. 2018, doi: 10.1021/acsami.8b13492.

- [166] K. D. Miller *et al.*, “Cancer treatment and survivorship statistics, 2022,” *CA Cancer J Clin*, vol. 72, no. 5, pp. 409–436, Sep. 2022, doi: 10.3322/caac.21731.
- [167] Q. Zheng *et al.*, “The recent progress on metal–organic frameworks for phototherapy,” *Chem Soc Rev*, vol. 50, no. 8, pp. 5086–5125, 2021, doi: 10.1039/D1CS00056J.
- [168] M. R. Saeb, N. Rabiee, M. Mozafari, F. Verpoort, L. G. Voskressensky, and R. Luque, “Metal–Organic Frameworks (MOFs) for Cancer Therapy,” *Materials*, vol. 14, no. 23, p. 7277, Nov. 2021, doi: 10.3390/ma14237277.
- [169] Z. Deng, C. Fang, X. Ma, X. Li, Y.-J. Zeng, and X. Peng, “One Stone Two Birds: Zr-Fc Metal–Organic Framework Nanosheet for Synergistic Photothermal and Chemodynamic Cancer Therapy,” *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 12, no. 18, pp. 20321–20330, May 2020, doi: 10.1021/acsami.0c06648.
- [170] X. Ren *et al.*, “Diversified strategies based on nanoscale metal-organic frameworks for cancer therapy: The leap from monofunctional to versatile,” *Coord Chem Rev*, vol. 431, p. 213676, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.ccr.2020.213676.
- [171] S.-Z. Ren *et al.*, “Oxygen Self-Sufficient Core–Shell Metal–Organic Framework-Based Smart Nanoplatfrom for Enhanced Synergistic Chemotherapy and Photodynamic Therapy,” *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 12, no. 22, pp. 24662–24674, Jun. 2020, doi: 10.1021/acsami.0c08534.
- [172] X. Hou *et al.*, “Emerging Synthetic Methods and Applications of MOF-Based Gels in Supercapacitors, Water Treatment, Catalysis, Adsorption, and Energy Storage,” *Macromol Mater Eng*, vol. 308, no. 2, pp. 1–23, Feb. 2023, doi: 10.1002/mame.202200469.
- [173] P. Bora, L. Kumar, and A. K. Bansal, *Microneedle Technology for Advanced Drug Delivery : Evolving vistas*, vol. 9, no. 1. 2008.
- [174] T. Waghule *et al.*, “Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system,” *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 109, no. October 2018, pp. 1249–1258, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.078.
- [175] M. Yin *et al.*, “Multifunctional Magnesium Organic Framework-Based Microneedle Patch for Accelerating Diabetic Wound Healing,” *ACS*

- Nano*, vol. 15, no. 11, pp. 17842–17853, Nov. 2021, doi: 10.1021/acsnano.1c06036.
- [176] S. Yao *et al.*, “Porous MOF Microneedle Array Patch with Photothermal Responsive Nitric Oxide Delivery for Wound Healing,” *Advanced Science*, vol. 9, no. 3, pp. 1–11, Jan. 2022, doi: 10.1002/advs.202103449.
- [177] B. N. Bhadra, I. Ahmed, S. Kim, and S. H. Jhung, “Adsorptive removal of ibuprofen and diclofenac from water using metal-organic framework-derived porous carbon,” *Chemical Engineering Journal*, vol. 314, pp. 50–58, Apr. 2017, doi: 10.1016/j.cej.2016.12.127.
- [178] M. Aghajanzadeh, M. Zamani, H. Molavi, H. Khieri Manjili, H. Danafar, and A. Shojaei, “Preparation of Metal–Organic Frameworks UiO-66 for Adsorptive Removal of Methotrexate from Aqueous Solution,” *J Inorg Organomet Polym Mater*, vol. 28, no. 1, pp. 177–186, Jan. 2018, doi: 10.1007/s10904-017-0709-3.
- [179] F. Ahmadijokani *et al.*, “Aluminum-based metal-organic frameworks for adsorptive removal of anti-cancer (methotrexate) drug from aqueous solutions,” *J Environ Manage*, vol. 277, no. September 2020, p. 111448, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.jenvman.2020.111448.
- [180] K. M. Alkhamis *et al.*, “Application of Metal–Organic Frameworks for Efficient Removal of Doxorubicin Hydrochloride: Removal Process Optimization and Biological Activity,” *ACS Omega*, vol. 8, no. 33, pp. 30374–30388, Aug. 2023, doi: 10.1021/acsomega.3c03523.
- [181] S. Rojas *et al.*, “Metal–Organic Frameworks as Efficient Oral Detoxifying Agents,” *J Am Chem Soc*, vol. 140, no. 30, pp. 9581–9586, Aug. 2018, doi: 10.1021/jacs.8b04435.
- [182] J. H. Hassen and H. K. Abdulkadir, “Recent developments in the use of activated charcoal in medicine,” *J Med Sci*, vol. 91, no. 2, p. e647, Jun. 2022, doi: 10.20883/medical.e647.
- [183] A. Schaper, G. Bandemer, A. Callies, G. Kaiser, and H. Desel, “The Bremen antidote list,” *Journal fur Anasthesie und Intensivbehandlung*, vol. 20, pp. 159–162, Jan. 2013.
- [184] P. J. Jodłowski *et al.*, “In vivo and in vitro studies of efficient mephedrone adsorption over zirconium-based metal-organic frameworks corroborated by DFT+D modeling,” *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 359, p. 112647, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.micromeso.2023.112647.

- [185] P. J. Jodłowski *et al.*, “Crystal Clear: Metal–Organic Frameworks Pioneering the Path to Future Drug Detox,” *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 16, no. 23, pp. 29657–29671, Jun. 2024, doi: 10.1021/acsami.4c02450.
- [186] K. Hyjek *et al.*, “Metal-organic frameworks for efficient mephedrone detoxification or supervised withdrawal – synthesis, characterisation, and in vivo studies,” *Chemical Engineering Journal*, vol. 479, no. July 2023, p. 147655, Jan. 2024, doi: 10.1016/j.cej.2023.147655.
- [187] Y. Song, M. Manian, W. Fowler, A. Korey, and A. Kumar Banga, “Activated Carbon-Based System for the Disposal of Psychoactive Medications,” *Pharmaceutics*, vol. 8, no. 4, p. 31, Nov. 2016, doi: 10.3390/pharmaceutics8040031.
- [188] T. Zellner, D. Prasa, E. Färber, P. Hoffmann-Walbeck, D. Genser, and F. Eyer, “The Use of Activated Charcoal to Treat Intoxications,” *Dtsch Arztebl Int*, vol. 116, no. 18, pp. 311–317, May 2019, doi: 10.3238/arztebl.2019.0311.
- [189] N. Singh, S. Qutub, and N. M. Khashab, “Biocompatibility and biodegradability of metal organic frameworks for biomedical applications,” *J Mater Chem B*, vol. 9, no. 30, pp. 5925–5934, 2021, doi: 10.1039/D1TB01044A.
- [190] F. Hao, Z. Yan, and X. Yan, “Recent Advances in Research on the Effect of Physicochemical Properties on the Cytotoxicity of Metal–Organic Frameworks,” *Small Science*, vol. 2, no. 9, p. 2200044, Sep. 2022, doi: 10.1002/smssc.202200044.
- [191] T. Hidalgo, R. Simón-Vázquez, A. González-Fernández, and P. Horcajada, “Cracking the immune fingerprint of metal–organic frameworks,” *Chem Sci*, vol. 13, no. 4, pp. 934–944, Jan. 2022, doi: 10.1039/D1SC04112F.
- [192] R. Grall, T. Hidalgo, J. Delic, A. Garcia-Marquez, S. Chevillard, and P. Horcajada, “In vitro biocompatibility of mesoporous metal (III; Fe, Al, Cr) trimesate MOF nanocarriers,” *J Mater Chem B*, vol. 3, no. 42, pp. 8279–8292, Sep. 2015, doi: 10.1039/C5TB01223F.
- [193] A. Ruyra *et al.*, “Synthesis, culture medium stability, and in vitro and in vivo zebrafish embryo toxicity of metal-organic framework nanoparticles,” *Chemistry - A European Journal*, vol. 21, no. 6, pp. 2508–2518, Feb. 2015, doi: 10.1002/chem.201405380.

- [194] Q. Hu, J. Yu, M. Liu, A. Liu, Z. Dou, and Y. Yang, "A Low Cytotoxic Cationic Metal–Organic Framework Carrier for Controllable Drug Release," *J Med Chem*, vol. 57, no. 13, pp. 5679–5685, Jul. 2014, doi: 10.1021/jm5004107.
- [195] C. Tamames-Tabar *et al.*, "Cytotoxicity of nanoscaled metal–organic frameworks," *J. Mater. Chem. B*, vol. 2, no. 3, pp. 262–271, Jan. 2014, doi: 10.1039/C3TB20832J.
- [196] T. Baati *et al.*, "In depth analysis of the in vivo toxicity of nanoparticles of porous iron(iii) metal–organic frameworks," *Chem Sci*, vol. 4, no. 4, p. 1597, Mar. 2013, doi: 10.1039/c3sc22116d.
- [197] W. Duan *et al.*, "Multifunctional Platforms: Metal-Organic Frameworks for Cutaneous and Cosmetic Treatment," *Chem*, vol. 7, no. 2, pp. 450–462, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.chempr.2020.11.018.
- [198] Z. Zhu *et al.*, "Micro or nano: Evaluation of biosafety and biopotency of magnesium metal organic framework-74 with different particle sizes," *Nano Res*, vol. 13, no. 2, pp. 511–526, Feb. 2020, doi: 10.1007/s12274-020-2642-y.
- [199] S. Jiang *et al.*, "The synthesis of nano bio-MOF-1 with a systematic evaluation on the biosafety and biocompatibility," *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 334, p. 111773, Feb. 2022, doi: 10.1016/j.micromeso.2022.111773.
- [200] T.-T. Chen, J.-T. Yi, Y.-Y. Zhao, and X. Chu, "Biom mineralized Metal–Organic Framework Nanoparticles Enable Intracellular Delivery and Endo-Lysosomal Release of Native Active Proteins," *J Am Chem Soc*, vol. 140, no. 31, pp. 9912–9920, Aug. 2018, doi: 10.1021/jacs.8b04457.
- [201] P. Chen, M. He, B. Chen, and B. Hu, "Size- and dose-dependent cytotoxicity of ZIF-8 based on single cell analysis," *Ecotoxicol Environ Saf*, vol. 205, p. 111110, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111110.
- [202] Y. Liu, L. Chen, and X. Zhao, "Effect of Topology on Photodynamic Sterilization of Porphyrinic Metal-Organic Frameworks," *Chemistry - A European Journal*, vol. 27, Jun. 2021, doi: 10.1002/chem.202100920.
- [203] F. Hao, Z.-Y. Yan, and X.-P. Yan, "Size- and shape-dependent cytotoxicity of nano-sized Zr-based porphyrinic metal-organic frameworks to macrophages," *Science of The Total Environment*, vol. 833, p. 155309, Aug. 2022, doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.155309.

- [204] I. Abánades Lázaro, S. Haddad, S. Sacca, C. Orellana-Tavra, D. Fairen-Jimenez, and R. S. Forgan, "Selective Surface PEGylation of UiO-66 Nanoparticles for Enhanced Stability, Cell Uptake, and pH-Responsive Drug Delivery," *Chem*, vol. 2, no. 4, pp. 561–578, Apr. 2017, doi: 10.1016/j.chempr.2017.02.005.
- [205] Y. Yao, Y. Jin, X. Jia, and Y. Yang, "Construction of Hyaluronic Acid-Covered Hierarchically Porous MIL-nanoMOF for Loading and Controlled Release of Doxorubicin," *Chemistry – A European Journal*, vol. 27, no. 9, pp. 2987–2992, Feb. 2021, doi: 10.1002/chem.202004335.
- [206] J. Yang, X. Chen, Y. Li, Q. Zhuang, P. Liu, and J. Gu, "Zr-Based MOFs Shielded with Phospholipid Bilayers: Improved Biostability and Cell Uptake for Biological Applications," *Chemistry of Materials*, vol. 29, no. 10, pp. 4580–4589, May 2017, doi: 10.1021/acs.chemmater.7b01329.
- [207] S.-Z. Ren *et al.*, "Nanoscale Metal–Organic-Frameworks Coated by Biodegradable Organosilica for pH and Redox Dual Responsive Drug Release and High-Performance Anticancer Therapy," *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 11, no. 23, pp. 20678–20688, Jun. 2019, doi: 10.1021/acsami.9b04236.
- [208] S. Wuttke *et al.*, "MOF nanoparticles coated by lipid bilayers and their uptake by cancer cells," *Chemical Communications*, vol. 51, no. 87, pp. 15752–15755, 2015, doi: 10.1039/C5CC06767G.
- [209] T. Hidalgo *et al.*, "Chitosan-coated mesoporous MIL-100(Fe) nanoparticles as improved bio-compatible oral nanocarriers," *Sci Rep*, vol. 7, no. 1, p. 43099, Mar. 2017, doi: 10.1038/srep43099.
- [210] J. Xiao *et al.*, "Copper Metal-Organic Framework Nanoparticles Stabilized with Folic Acid Improve Wound Healing in Diabetes," *ACS Nano*, vol. 12, no. 2, pp. 1023–1032, Feb. 2018, doi: 10.1021/acsnano.7b01850.
- [211] W. Zhu *et al.*, "Metal-Organic Framework Nanoparticle-Assisted Cryopreservation of Red Blood Cells," *J Am Chem Soc*, vol. 141, no. 19, pp. 7789–7796, May 2019, doi: 10.1021/jacs.9b00992.
- [212] C. Yen *et al.*, "Cytotoxicity of Postmodified Zeolitic Imidazolate Framework-90 (ZIF-90) Nanocrystals: Correlation between Functionality and Toxicity," *Chemistry – A European Journal*, vol. 22, no. 9, pp. 2925–2929, Feb. 2016, doi: 10.1002/chem.201505005.

- [213] S. K. Alsaiani *et al.*, “Endosomal Escape and Delivery of CRISPR/Cas9 Genome Editing Machinery Enabled by Nanoscale Zeolitic Imidazolate Framework,” *J Am Chem Soc*, vol. 140, no. 1, pp. 143–146, Jan. 2018, doi: 10.1021/jacs.7b11754.
- [214] M. Hoop *et al.*, “Biocompatibility characteristics of the metal organic framework ZIF-8 for therapeutical applications,” *Appl Mater Today*, vol. 11, pp. 13–21, Jun. 2018, doi: 10.1016/j.apmt.2017.12.014.
- [215] R. Xie *et al.*, “A phosphorylcholine-based zwitterionic copolymer coated ZIF-8 nanodrug with a long circulation time and charged conversion for enhanced chemotherapy,” *J Mater Chem B*, vol. 8, no. 28, pp. 6128–6138, 2020, doi: 10.1039/D0TB00193G.
- [216] J. Zhuang *et al.*, “Multimodal Enzyme Delivery and Therapy Enabled by Cell Membrane-Coated Metal–Organic Framework Nanoparticles,” *Nano Lett*, vol. 20, no. 5, pp. 4051–4058, May 2020, doi: 10.1021/acs.nanolett.0c01654.
- [217] H. Maeda, J. Wu, T. Sawa, Y. Matsumura, and K. Hori, “Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review,” *Journal of Controlled Release*, vol. 65, no. 1–2, pp. 271–284, Mar. 2000, doi: 10.1016/S0168-3659(99)00248-5.
- [218] Y. Xiao *et al.*, “Cancer cell membrane-camouflaged MOF nanoparticles for a potent dihydroartemisinin-based hepatocellular carcinoma therapy,” *RSC Adv*, vol. 10, no. 12, pp. 7194–7205, Feb. 2020, doi: 10.1039/C9RA09233A.
- [219] P. Horcajada *et al.*, “Porous metal-organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging,” *Nat Mater*, vol. 9, no. 2, pp. 172–178, 2010, doi: 10.1038/nmat2608.
- [220] M. T. Simon-Yarza *et al.*, “Antineoplastic busulfan encapsulated in a metal organic framework nanocarrier: first in vivo results,” *J Mater Chem B*, vol. 4, no. 4, pp. 585–588, 2016, doi: 10.1039/C5TB02084K.
- [221] A. de Bartolomeis, A. Barone, V. Begni, and M. A. Riva, “Present and future antipsychotic drugs: A systematic review of the putative mechanisms of action for efficacy and a critical appraisal under a translational perspective,” *Pharmacol Res*, vol. 176, p. 106078, Feb. 2022, doi: 10.1016/j.phrs.2022.106078.
- [222] T. V. Lipina, R. Rasquinha, and J. C. Roder, “Parametric and pharmacological modulations of latent inhibition in mouse inbred

- strains,” *Pharmacol Biochem Behav*, vol. 100, no. 2, pp. 244–252, Dec. 2011, doi: 10.1016/j.pbb.2011.08.023.
- [223] Dean Elbe, “Stahl’s Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications, Third Edition,” New York, 2010.
- [224] C. J. Schmidt, S. M. Sorensen, J. H. Kehne, A. A. Carr, and M. G. Palfreyman, “Minireview the role of 5-HT_{2A} receptors in antipsychotic activity,” 1995.
- [225] G. Unal, S. Sirvanci, and F. Aricioglu, “ $\alpha 7$ nicotinic receptor agonist and positive allosteric modulators differently improved schizophrenia-like cognitive deficits in male rats,” *Behavioural Brain Research*, vol. 397, p. 112946, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.bbr.2020.112946.
- [226] H. Sato *et al.*, “Histamine H1 receptor occupancy by the new-generation antipsychotics olanzapine and quetiapine: a positron emission tomography study in healthy volunteers,” *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 232, no. 19, pp. 3497–3505, Oct. 2015, doi: 10.1007/s00213-015-4002-2.
- [227] M. He, C. Deng, and X.-F. Huang, “The Role of Hypothalamic H1 Receptor Antagonism in Antipsychotic-Induced Weight Gain,” *CNS Drugs*, vol. 27, no. 6, pp. 423–434, Jun. 2013, doi: 10.1007/s40263-013-0062-1.
- [228] T. H. Svensson, “ α -Adrenoceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality,” *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, vol. 27, no. 7, pp. 1145–1158, Oct. 2003, doi: 10.1016/j.pnpbp.2003.09.009.
- [229] Y. Uno and J. T. Coyle, “Glutamate hypothesis in schizophrenia,” *Psychiatry Clin Neurosci*, vol. 73, no. 5, pp. 204–215, May 2019, doi: 10.1111/pcn.12823.
- [230] A. Martínez-Pinteño *et al.*, “Early treatment with JNJ-46356479, a mGluR2 modulator, improves behavioral and neuropathological deficits in a postnatal ketamine mouse model of schizophrenia,” *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 158, p. 114079, Feb. 2023, doi: 10.1016/j.biopha.2022.114079.
- [231] A. M. D. Chaudhary, M. F. Khan, S. S. Dhillon, and S. Naveed, “A Review of Samidorphan: A Novel Opioid Antagonist,” *Cureus*, Jul. 2019, doi: 10.7759/cureus.5139.

- [232] C. U. Correll *et al.*, “Effects of Olanzapine Combined With Samidorphan on Weight Gain in Schizophrenia: A 24-Week Phase 3 Study,” *American Journal of Psychiatry*, vol. 177, no. 12, pp. 1168–1178, Dec. 2020, doi: 10.1176/appi.ajp.2020.19121279.
- [233] S. D. Clark, J. X. Van Snellenberg, J. M. Lawson, and A. Abi-Dargham, “Opioid antagonists are associated with a reduction in the symptoms of schizophrenia: a meta-analysis of controlled trials,” *Neuropsychopharmacology*, vol. 45, no. 11, pp. 1860–1869, Oct. 2020, doi: 10.1038/s41386-020-0730-z.
- [234] G. Sampogna *et al.*, “A Systematic Review on the Effectiveness of Antipsychotic Drugs on the Quality of Life of Patients with Schizophrenia,” *Brain Sci*, vol. 13, no. 11, p. 1577, Nov. 2023, doi: 10.3390/brainsci13111577.
- [235] H. A. Nasrallah, “Atypical antipsychotic-induced metabolic side effects: insights from receptor-binding profiles,” *Mol Psychiatry*, vol. 13, no. 1, pp. 27–35, Jan. 2008, doi: 10.1038/sj.mp.4002066.
- [236] A. Juryk and D. Dudek, “High dose aripiprazole – clinical use,” *Pharmacotherapy in Psychiatry and Neurology*, vol. 36, no. 3, pp. 177–185, 2020, doi: 10.33450/fpn.2020.10.001.
- [237] A. Cuomo, A. Goracci, and A. Fagiolini, “Aripiprazole use during pregnancy, peripartum and lactation. A systematic literature search and review to inform clinical practice,” *J Affect Disord*, vol. 228, pp. 229–237, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.jad.2017.12.021.
- [238] Y. Y. Karkare, W. R. Rathod, V. S. Sathe, and A. R. Chavan, “Combined ultrasound-microwave assisted synthesis of aripiprazole: Process optimization using RSM-ANN,” *Chemical Engineering and Processing - Process Intensification*, vol. 183, p. 109250, Jan. 2023, doi: 10.1016/j.cep.2022.109250.
- [239] M. Brand, I. Gribun, O. Arad, and J. Kaspi, “Process for the manufacture of aripiprazole by using purified carbostyryl compounds such as 7-(4-halobutoxy)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinones,” US20060079689A1, 2006
- [240] Y. Oshiro, S. Sato, and N. Kurhashi, “Carbostyryl derivatives,” US5006528A, 1991
- [241] Y. Y. Karkare, V. S. Sathe, and A. R. Chavan, “RSM-CCD optimized facile and efficient microwave-assisted green synthesis of Aripiprazole intermediate,” *Chemical Engineering and Processing -*

Process Intensification, vol. 173, p. 108819, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.cep.2022.108819.

- [242] H. B. Jadhav, P. Gogate, and U. Annapure, "Intensified synthesis of a triglyceride of octanoic acid using sonication and assessment of its frying characteristics," *J Food Sci Technol*, vol. 59, no. 8, pp. 3167–3179, Aug. 2022, doi: 10.1007/s13197-022-05379-3.
- [243] E. Martinez-Guerra and V. G. Gude, "Synergistic effect of simultaneous microwave and ultrasound irradiations on transesterification of waste vegetable oil," *Fuel*, vol. 137, pp. 100–108, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.fuel.2014.07.087.
- [244] J. Jaśkowska, A. K. Drabczyk, D. Kułaga, P. Zaręba, Z. Majka, and P. Jodłowski, "A new synthetic ultrasound-assisted method for dibenzoepines," *Heliyon*, vol. 9, no. 7, p. e18319, Jul. 2023, doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e18319.
- [245] C.-U. Pae *et al.*, "Vortioxetine, a multimodal antidepressant for generalized anxiety disorder: A systematic review and meta-analysis," *J Psychiatr Res*, vol. 64, pp. 88–98, May 2015, doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.02.017.
- [246] P. Wang *et al.*, "The dose-response relationship of vortioxetine on major depressive disorder: an umbrella review," *Psychiatry Res*, vol. 340, p. 116118, Oct. 2024, doi: 10.1016/j.psychres.2024.116118.
- [247] S. Öztürk, B. E. Sarac, S. Odabaş, C. Karaaslan, and A. K. Süloğlu, "Establishment of a tri co-culture model for human feto-placental steroidogenesis and investigation of the antidepressant vortioxetine," *Mol Cell Endocrinol*, vol. 602, p. 112537, May 2025, doi: 10.1016/j.mce.2025.112537.
- [248] C. Evren, "Vortioxetine: a comprehensive update on a new-generation antidepressant," *Dusunen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, vol. 34, no. 1, pp. 1–13, 2021, doi: 10.14744/DAJPNS.2021.00115.
- [249] H. Suryavanshi, R. D. Chaudhari, V. Patil, S. Majumdar, S. Debnath, and G. Biswas, "Design, synthesis and docking study of Vortioxetine derivatives as a SARS-CoV-2 main protease inhibitor," *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 30, no. 1, pp. 139–152, Jun. 2022, doi: 10.1007/s40199-022-00441-z.
- [250] Y. Mao, L. Jiang, T. Chen, H. He, G. Liu, and H. Wang, "A New and Practical Synthesis of Vortioxetine Hydrobromide," *Synthesis (Stuttg)*,

vol. 47, no. 10, pp. 1387–1389, Apr. 2015, doi: 10.1055/s-0034-1380505.

- [251] H. Lundbeck and K. Christensen, “Process for the manufacture of 1-[2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperazine Field of the invention Background of the in invention,” WO 2013/102573, Jul. 2013
- [252] L. Jin, Z. Song, F. Cai, L. Ruan, and R. Jiang, “Chemistry and Biological Activities of Naturally Occurring and Structurally Modified Podophyllotoxins,” *Molecules*, vol. 28, no. 1, p. 302, Dec. 2022, doi: 10.3390/molecules28010302.
- [253] X. Song, Sheng Xiaoxia, and X. Sheng, “Vortioxetine salt and crystal thereof, their preparation method, pharmaceutical compositions and usage,” US9562024B2, 2016
- [254] K. Dymek *et al.*, “In Search of Effective UiO-66 Metal–Organic Frameworks for Artificial Kidney Application,” *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 13, no. 38, pp. 45149–45160, Sep. 2021, doi: 10.1021/acsami.1c05972.
- [255] K. Hyjek *et al.*, “Enhancing lung cancer treatment with metal–organic frameworks,” *Microporous and Mesoporous Materials*, vol. 395, p. 113665, Sep. 2025, doi: 10.1016/j.micromeso.2025.113665.
- [256] I. Ahmed, Y.-R. Lee, K. Yu, S. Bhattacharjee, and W.-S. Ahn, “Gd³⁺ Adsorption over Carboxylic- and Amino-Group Dual-Functionalized UiO-66,” *Ind Eng Chem Res*, vol. 58, no. 6, pp. 2324–2332, Feb. 2019, doi: 10.1021/acs.iecr.8b05220.
- [257] P. Leo *et al.*, “Catalytic activity and stability of sulfonic-functionalized UiO-66 and MIL-101 materials in friedel-crafts acylation reaction,” *Catal Today*, vol. 390–391, pp. 258–264, May 2022, doi: 10.1016/j.cattod.2021.10.007.
- [258] M. Homaei, H. Hamadi, V. Nobakht, M. Javaherian, and B. Salahshournia, “Ultrasound-assisted synthesis of UiO-66-NHSO₃H via post-synthetic modification as a heterogeneous Brønsted acid catalyst,” *Polyhedron*, vol. 165, pp. 152–161, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.poly.2019.03.009.
- [259] L. González, R. Gil-San-Millán, J. A. R. Navarro, C. R. Maldonado, E. Barea, and F. J. Carmona, “Green synthesis of zirconium MOF-808 for simultaneous phosphate recovery and organophosphorus pesticide detoxification in wastewater,” *J Mater Chem A Mater*, vol. 10, no. 37, pp. 19606–19611, Apr. 2022, doi: 10.1039/d2ta02074b.

- [260] T. C. Wang *et al.*, “Scalable synthesis and post-modification of a mesoporous metal-organic framework called NU-1000,” *Nat Protoc*, vol. 11, no. 1, pp. 149–162, Jan. 2016, doi: 10.1038/nprot.2016.001.
- [261] K. L. Tan and K. Y. Foo, “Facile synthesis of MIL-100 metal-organic framework via heatless technique for the adsorptive treatment of cationic and anionic pollutants,” *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 14, no. 10, p. 103359, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.arabjc.2021.103359.
- [262] X. Chen *et al.*, “Boosting the electrochemical activity of Fe-MIL-101 via acid modulators for highly sensitive detection of o-nitrophenol,” *Microchemical Journal*, vol. 183, p. 108076, Dec. 2022, doi: 10.1016/j.microc.2022.108076.
- [263] H. L. Jiang, B. Liu, T. Akita, M. Haruta, H. Sakurai, and Q. Xu, “Au@ZIF-8: CO oxidation over gold nanoparticles deposited to metal-organic framework,” *J Am Chem Soc*, vol. 131, no. 32, pp. 11302–11303, Aug. 2009, doi: 10.1021/ja9047653.
- [264] J. An, S. J. Geib, and N. L. Rosi, “Cation-Triggered Drug Release from a Porous Zinc–Adeninate Metal–Organic Framework,” *J Am Chem Soc*, vol. 131, no. 24, pp. 8376–8377, Jun. 2009, doi: 10.1021/ja902972w.
- [265] A. Gajda *et al.*, “Effective heat transfer associated with CO₂ and CH₄ adsorption on HKUST-1 metal-organic framework deposited in situ on heat exchanger,” *Energy*, vol. 307, p. 132525, Oct. 2024, doi: 10.1016/j.energy.2024.132525.
- [266] H. Molavi, M. Zamani, M. Aghajanzadeh, H. Kheiri Manjili, H. Danafar, and A. Shojaei, “Evaluation of UiO-66 metal organic framework as an effective sorbent for Curcumin’s overdose,” *Appl Organomet Chem*, vol. 32, no. 4, pp. 1–10, Apr. 2018, doi: 10.1002/aoc.4221.
- [267] L. Valenzano *et al.*, “Disclosing the Complex Structure of UiO-66 Metal Organic Framework: A Synergic Combination of Experiment and Theory,” *Chemistry of Materials*, vol. 23, no. 7, pp. 1700–1718, Apr. 2011, doi: 10.1021/cm1022882.
- [268] P. J. Jodłowski *et al.*, “Cracking the Chloroquine Conundrum: The Application of Defective UiO-66 Metal–Organic Framework Materials to Prevent the Onset of Heart Defects—In Vivo and In Vitro,” *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 13, no. 1, pp. 312–323, Jan. 2021, doi: 10.1021/acsami.0c21508.
- [269] C. L. Luu, T. T. Van Nguyen, T. Nguyen, and T. C. Hoang, “Synthesis, characterization and adsorption ability of UiO-66-NH₂,” *Advances in*

Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology, vol. 6, no. 2, p. 025004, Feb. 2015, doi: 10.1088/2043-6262/6/2/025004.

- [270] J. Xu *et al.*, “Optimized synthesis of Zr(IV) metal organic frameworks (MOFs-808) for efficient hydrogen storage,” *New Journal of Chemistry*, vol. 43, no. 10, pp. 4092–4099, 2019, doi: 10.1039/C8NJ06362A.
- [271] Q. Xie *et al.*, “Effective Adsorption and Removal of Phosphate from Aqueous Solutions and Eutrophic Water by Fe-based MOFs of MIL-101,” *Sci Rep*, vol. 7, no. 1, p. 3316, Jun. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-03526-x.
- [272] M. A. Simon *et al.*, “Hydrothermal Synthesize of HF-Free MIL-100(Fe) for Isoniazid-Drug Delivery,” *Sci Rep*, vol. 9, no. 1, p. 16907, Nov. 2019, doi: 10.1038/s41598-019-53436-3.
- [273] B. E. Souza, A. F. Möslin, K. Titov, J. D. Taylor, S. Rudić, and J.-C. Tan, “Green Reconstruction of MIL-100 (Fe) in Water for High Crystallinity and Enhanced Guest Encapsulation,” *ACS Sustain Chem Eng*, vol. 8, no. 22, pp. 8247–8255, Jun. 2020, doi: 10.1021/acssuschemeng.0c01471.
- [274] H. Zhao, H. Song, and L. Chou, “Nickel nanoparticles supported on MOF-5: Synthesis and catalytic hydrogenation properties,” *Inorg Chem Commun*, vol. 15, pp. 261–265, Jan. 2012, doi: 10.1016/j.inoche.2011.10.040.
- [275] W. Ni *et al.*, “DETA impregnated attapulgite hybrid ZIF-8 composite as an adsorbent for the adsorption of aspirin and ibuprofen in aqueous solution,” *New Journal of Chemistry*, vol. 45, no. 12, pp. 5637–5644, 2021, doi: 10.1039/D0NJ05743F.
- [276] C. A. Clark, K. N. Heck, C. D. Powell, and M. S. Wong, “Highly Defective UiO-66 Materials for the Adsorptive Removal of Perfluorooctanesulfonate,” *ACS Sustain Chem Eng*, vol. 7, no. 7, pp. 6619–6628, Apr. 2019, doi: 10.1021/acssuschemeng.8b05572.
- [277] Z. Jin and H. Yang, “Exploration of Zr–Metal–Organic Framework as Efficient Photocatalyst for Hydrogen Production,” *Nanoscale Res Lett*, vol. 12, no. 1, p. 539, Dec. 2017, doi: 10.1186/s11671-017-2311-6.
- [278] F. Ragon *et al.*, “Acid-functionalized UiO-66(Zr) MOFs and their evolution after intra-framework cross-linking: structural features and sorption properties,” *J Mater Chem A Mater*, vol. 3, no. 7, pp. 3294–3309, Feb. 2015, doi: 10.1039/C4TA03992K.

- [279] K. D. Nguyen *et al.*, “Defect-engineered metal–organic frameworks (MOF-808) towards the improved adsorptive removal of organic dyes and chromium (Cr(VI)) species from water,” *New Journal of Chemistry*, vol. 47, no. 13, pp. 6433–6447, Feb. 2023, doi: 10.1039/D2NJ05693C.
- [280] A. Pankajakshan, M. Sinha, A. A. Ojha, and S. Mandal, “Water-Stable Nanoscale Zirconium-Based Metal–Organic Frameworks for the Effective Removal of Glyphosate from Aqueous Media,” *ACS Omega*, vol. 3, no. 7, pp. 7832–7839, Jul. 2018, doi: 10.1021/acsomega.8b00921.
- [281] S. Ghaedi, H. Rajabi, M. Hadi Mosleh, P. Babakhani, and M. Sedighi, “UiO-67 metal-organic framework loaded on hardwood biochar for sustainable management of environmental boron contaminations,” *J Environ Chem Eng*, vol. 12, no. 6, p. 114511, Dec. 2024, doi: 10.1016/j.jece.2024.114511.
- [282] I. E. Gorban *et al.*, “L-Leucine Loading and Release in MIL-100 Nanoparticles,” *Int J Mol Sci*, vol. 21, no. 24, p. 9758, Dec. 2020, doi: 10.3390/ijms21249758.
- [283] D. Villarroel-Rocha *et al.*, “MIL-101(Fe)@ceramic-monolith for arsenic removal in aqueous solutions,” *Sci Rep*, vol. 14, no. 1, p. 29622, Nov. 2024, doi: 10.1038/s41598-024-80400-7.
- [284] P. Srilaoong, J. Buasakun, K. Chainok, B. Wannalerse, R. Rattanakam, and T. Duangthongyou, “Synthesis of Encapsulated Zn(8-hydroxyquinoline)₂ (H₂O)₂ in the Pore of BioMOF1 for Sensing Dissolved Oxygen in Water,” *J Nanomater*, vol. 2018, pp. 1–10, 2018, doi: 10.1155/2018/9235263.
- [285] D. Jonckheere *et al.*, “Silver-induced reconstruction of an adeninate-based metal–organic framework for encapsulation of luminescent adenine-stabilized silver clusters,” *J Mater Chem C Mater*, vol. 4, no. 19, pp. 4259–4268, 2016, doi: 10.1039/C6TC00260A.
- [286] M. Cai *et al.*, “Functionalization of MOF-5 with mono-substituents: effects on drug delivery behavior,” *RSC Adv*, vol. 10, no. 60, pp. 36862–36872, Oct. 2020, doi: 10.1039/D0RA06106A.
- [287] M. Shiri, M. Hosseinzadeh, S. Shiri, and S. Javanshir, “Adsorbent based on MOF-5/cellulose aerogel composite for adsorption of organic dyes from wastewater,” *Sci Rep*, vol. 14, no. 1, p. 15623, Jul. 2024, doi: 10.1038/s41598-024-65774-y.

- [288] A. Bartošová, L. Blinová, M. Sirotiak, and A. Michalíková, "Usage of FTIR-ATR as Non-Destructive Analysis of Selected Toxic Dyes," *Research Papers Faculty of Materials Science and Technology Slovak University of Technology*, vol. 25, no. 40, pp. 103–111, Jun. 2017, doi: 10.1515/rput-2017-0012.
- [289] B. T. Yost, B. Gibbons, A. Wilson, A. J. Morris, and L. E. McNeil, "Vibrational spectroscopy investigation of defects in Zr- and Hf-UiO-66," *RSC Adv*, vol. 12, no. 35, pp. 22440–22447, Aug. 2022, doi: 10.1039/D2RA03131K.
- [290] S. Y. Yoon *et al.*, "Preparation of granulated UiO-66/graphene oxide using polyacrylamide/polyvinyl alcohol for selective fluoride removal: Mechanism studies via in situ surface-enhanced raman spectroscopy analysis and continuous-flow column operation," *Chemical Engineering Journal*, vol. 490, p. 151217, Jun. 2024, doi: 10.1016/j.cej.2024.151217.
- [291] V. Finelli *et al.*, "Synthesis of a mixed-linker Ce-UiO-67 metal–organic framework," *RSC Applied Interfaces*, vol. 2, no. 1, pp. 130–136, Oct. 2025, doi: 10.1039/D4LF00278D.
- [292] X. Chen *et al.*, "An efficient modulated synthesis of zirconium metal–organic framework UiO-66," *RSC Adv*, vol. 12, no. 10, pp. 6083–6092, 2022, doi: 10.1039/D1RA07848H.
- [293] International Agency for Research on Cancer-World Health Organization, "Latest global cancer data : Cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020," 2020.
- [294] M. Lange *et al.*, "Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors," *Annals of Oncology*, vol. 30, no. 12, pp. 1925–1940, Dec. 2019, doi: 10.1093/annonc/mdz410.
- [295] R. L. Siegel, K. D. Miller, H. E. Fuchs, and A. Jemal, "Cancer statistics, 2022," *CA Cancer J Clin*, vol. 72, no. 1, pp. 7–33, Jan. 2022, doi: 10.3322/caac.21708.
- [296] M. B. Schabath and M. L. Cote, "Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer," *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 28, no. 10, pp. 1563–1579, Oct. 2019, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-19-0221.
- [297] C. Sethy and C. N. Kundu, "5-Fluorouracil (5-FU) resistance and the new strategy to enhance the sensitivity against cancer: Implication of

- DNA repair inhibition,” *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 137, p. 111285, May 2021, doi: 10.1016/j.biopha.2021.111285.
- [298] E. Entezar-Almahdi, S. Mohammadi-Samani, L. Tayebi, and F. Farjadian, “Recent Advances in Designing 5-Fluorouracil Delivery Systems: A Stepping Stone in the Safe Treatment of Colorectal Cancer,” *Int J Nanomedicine*, vol. Volume 15, pp. 5445–5458, Jul. 2020, doi: 10.2147/IJN.S257700.
- [299] V. Ciaffaglione, M. N. Modica, V. Pittalà, G. Romeo, L. Salerno, and S. Intagliata, “Mutual Prodrugs of 5-Fluorouracil: From a Classic Chemotherapeutic Agent to Novel Potential Anticancer Drugs,” *ChemMedChem*, vol. 16, no. 23, pp. 3496–3512, Dec. 2021, doi: 10.1002/cmdc.202100473.
- [300] M. Pereira and N. Vale, “Repurposing Alone and in Combination of the Antiviral Saquinavir with 5-Fluorouracil in Prostate and Lung Cancer Cells,” *Int J Mol Sci*, vol. 23, no. 20, p. 12240, Oct. 2022, doi: 10.3390/ijms232012240.
- [301] L. Hamdan *et al.*, “Alpha Cyano-4-Hydroxy-3-Methoxycinnamic Acid Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis in Human Breast Cancer Cells,” *PLoS One*, vol. 8, no. 9, p. e72953, Sep. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0072953.
- [302] X. Guan and M. E. Morris, “In Vitro and In Vivo Efficacy of AZD3965 and Alpha-Cyano-4-Hydroxycinnamic Acid in the Murine 4T1 Breast Tumor Model,” *AAPS J*, vol. 22, no. 4, p. 84, Jul. 2020, doi: 10.1208/s12248-020-00466-9.
- [303] I. R. Calori, H. L. Piva, and A. C. Tedesco, “Targeted cancer therapy using alpha-cyano-4-hydroxycinnamic acid as a novel vector molecule: A proof-of-concept study,” *J Drug Deliv Sci Technol*, vol. 57, no. March, p. 101633, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.jddst.2020.101633.
- [304] P. J. Jodłowski *et al.*, “Zirconium-Based Metal–Organic Frameworks as Acriflavine Cargos in the Battle against Coronaviruses—A Theoretical and Experimental Approach,” *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 14, no. 25, pp. 28615–28627, Jun. 2022, doi: 10.1021/acsami.2c06420.
- [305] M. Chabowski, J. Polanski, B. Jankowska-Polańska, J. Rosińczuk, and A. Szymanska-Chabowska, “Quality of life of patients with lung cancer,” *Onco Targets Ther*, vol. 9, p. 1023, Feb. 2016, doi: 10.2147/OTT.S100685.

- [306] M. Rezaei, A. Abbasi, R. Dinarvand, M. Jeddi-Tehrani, and J. Janczak, "Design and Synthesis of a Biocompatible 1D Coordination Polymer as Anti-Breast Cancer Drug Carrier, 5-Fu: In Vitro and in Vivo Studies," *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 10, no. 21, pp. 17594–17604, May 2018, doi: 10.1021/acsami.8b03111.
- [307] M. Parsaei and K. Akhbari, "MOF-801 as a Nanoporous Water-Based Carrier System for In Situ Encapsulation and Sustained Release of 5 - FU for Effective Cancer Therapy," 2022, doi: 10.1021/acs.inorgchem.2c00380.
- [308] T. Kokubo and H. Takadama, "How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity?," *Biomaterials*, vol. 27, no. 15, pp. 2907–2915, May 2006, doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.01.017.
- [309] M. R. C. Marques, R. Loebenberg, and M. Almukainzi, "Simulated Biological Fluids with Possible Application in Dissolution Testing," *Dissolut Technol*, vol. 18, no. 3, pp. 15–28, 2011, doi: 10.14227/DT180311P15.
- [310] C. E. O'Rourke and B. Subedi, "Occurrence and Mass Loading of Synthetic Opioids, Synthetic Cathinones, and Synthetic Cannabinoids in Wastewater Treatment Plants in Four U.S. Communities," *Environ Sci Technol*, vol. 54, no. 11, pp. 6661–6670, Jun. 2020, doi: 10.1021/acs.est.0c00250.
- [311] I. Mercurio *et al.*, "Toxicological findings in fatal intoxications from synthetic cathinones: a narrative review," *Australian Journal of Forensic Sciences*, vol. 54, no. 4, pp. 480–498, Jul. 2022, doi: 10.1080/00450618.2020.1841291.
- [312] M. C. SMID, T. D. METZ, and A. J. GORDON, "Stimulant Use in Pregnancy: An Under-recognized Epidemic Among Pregnant Women," *Clin Obstet Gynecol*, vol. 62, no. 1, pp. 168–184, Mar. 2019, doi: 10.1097/GRF.0000000000000418.
- [313] Publications Office of the European Union, "European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. European drug report 2017 - Trends and developments," 2017, doi: 10.2810/46831.
- [314] J. Mead and A. Parrott, "Mephedrone and MDMA: A comparative review," *Brain Res*, vol. 1735, no. May 2019, p. 146740, May 2020, doi: 10.1016/j.brainres.2020.146740.
- [315] R. A. Caplan, J. P. Zuflacht, J. A. Barash, and C. R. Fehnel, "Neurotoxicology Syndromes Associated with Drugs of Abuse," *Neurol*

Clin, vol. 38, no. 4, pp. 983–996, Nov. 2020, doi:
10.1016/j.ncl.2020.08.005.

- [316] C. W. Schindler, E. B. Thorndike, M. Suzuki, K. C. Rice, and M. H. Baumann, “Pharmacological mechanisms underlying the cardiovascular effects of the ‘bath salt’ constituent 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV),” *Br J Pharmacol*, vol. 173, no. 24, pp. 3492–3501, Dec. 2016, doi: 10.1111/bph.13640.
- [317] Ł. Szeleszczuk and D. Frączkowski, “Propranolol versus Other Selected Drugs in the Treatment of Various Types of Anxiety or Stress, with Particular Reference to Stage Fright and Post-Traumatic Stress Disorder,” *Int J Mol Sci*, vol. 23, no. 17, p. 10099, Sep. 2022, doi: 10.3390/ijms231710099.
- [318] A. Hashemzadeh *et al.*, “Delivery of oxaliplatin to colorectal cancer cells by folate-targeted UiO-66-NH₂,” *Toxicol Appl Pharmacol*, vol. 423, p. 115573, Jul. 2021, doi: 10.1016/j.taap.2021.115573.
- [319] R. Cui, P. Zhao, Y. Yan, G. Bao, A. Damirin, and Z. Liu, “Outstanding Drug-Loading/Release Capacity of Hollow Fe-Metal–Organic Framework-Based Microcapsules: A Potential Multifunctional Drug-Delivery Platform,” *Inorg Chem*, vol. 60, no. 3, pp. 1664–1671, Feb. 2021, doi: 10.1021/acs.inorgchem.0c03156.
- [320] J. B. M. Fernandes *et al.*, “The development and characterization of Propranolol Tablets using Tapioca starch as excipient,” *An Acad Bras Cienc*, vol. 91, no. 1, 2019, doi: 10.1590/0001-3765201920180094.
- [321] K. Chaturvedi, “Floating Matrix Dosage Form for Propranolol Hydrochloride Based on Gas Formation Technique: Development and In Vitro Evaluation,” *Sci Pharm*, vol. 78, no. 4, pp. 927–939, 2010, doi: 10.3797/scipharm.0909-02.
- [322] N. AMJ and R. SM, “Fabrication and Evaluation of Fast Disintegrating Oral Hybrid Films of Propranolol Hydrochloride by Using Pectin and Synthetic Polymers,” *J Dev Drugs*, vol. 5, no. 2, pp. 1–9, 2016, doi: 10.4172/2329-6631.1000157.
- [323] J. E. Mondloch *et al.*, “Are Zr₆-based MOFs water stable? Linker hydrolysis vs. capillary-force-driven channel collapse,” *Chemical Communications*, vol. 50, no. 64, p. 8944, Jun. 2014, doi: 10.1039/C4CC02401J.

- [324] L. V. Kemény *et al.*, “Vitamin D deficiency exacerbates UV/endorphin and opioid addiction,” *Sci Adv*, vol. 7, no. 24, Jun. 2021, doi: 10.1126/sciadv.abe4577.
- [325] M. R. Larochelle, F. Zhang, D. Ross-Degnan, and J. F. Wharam, “Rates of Opioid Dispensing and Overdose After Introduction of Abuse-Deterrent Extended-Release Oxycodone and Withdrawal of Propoxyphene,” *JAMA Intern Med*, vol. 175, no. 6, p. 978, Jun. 2015, doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0914.
- [326] Alexandra A. Taylor, “Tracking opioids in the environment,” *C&EN Global Enterprise*, vol. 97, no. 16, pp. 20–23, Apr. 2019, doi: 10.1021/cen-09716-feature1.
- [327] C. B. Pantazis, L. A. Gonzalez, B. J. Tunstall, S. A. Carmack, G. F. Koob, and L. F. Vendruscolo, “Cues conditioned to withdrawal and negative reinforcement: Neglected but key motivational elements driving opioid addiction,” *Sci Adv*, vol. 7, no. 15, pp. 1–14, Apr. 2021, doi: 10.1126/sciadv.abf0364.
- [328] M. J. Kreek, B. Reed, and E. R. Butelman, “Current status of opioid addiction treatment and related preclinical research,” *Sci Adv*, vol. 5, no. 10, pp. 1–12, Oct. 2019, doi: 10.1126/sciadv.aax9140.
- [329] R. F. Service, “New pain drugs may lower overdose and addiction risk,” *Science (1979)*, vol. 361, no. 6405, pp. 831–832, Aug. 2018, doi: 10.1126/science.361.6405.831.
- [330] K. M. Crowe *et al.*, “Evaluation of Injectable Naloxone-Releasing Hydrogels,” *ACS Appl Bio Mater*, vol. 3, no. 11, pp. 7858–7864, Nov. 2020, doi: 10.1021/acsabm.0c01016.
- [331] A. Paul, I. K. Banga, S. Muthukumar, and S. Prasad, “Naloxone-AuNPs@ZIF-8-Based Impedimetric Sensor Platform for Ultrasensitive Detection of Fentanyl and Fabrication of Fen-Track Prototype for Real-Field Analysis,” *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 16, no. 1, pp. 190–200, Jan. 2024, doi: 10.1021/acsami.3c14246.
- [332] K. Chen *et al.*, “Exploration of a Novel Terpolymer Nanoparticle System for the Prevention of Alcohol-Induced Dose Dumping,” *Mol Pharm*, vol. 21, no. 12, pp. 6257–6269, Dec. 2024, doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.4c00706.
- [333] S. Farquharson, C. Brouillette, W. Smith, and C. Shende, “A Surface-Enhanced Raman Spectral Library of Important Drugs Associated With

- Point-of-Care and Field Applications,” *Front Chem*, vol. 7, Oct. 2019, doi: 10.3389/fchem.2019.00706.
- [334] J. Brett and B. Murnion, “Management of benzodiazepine misuse and dependence,” *Aust Prescr*, vol. 38, no. 5, pp. 152–155, Oct. 2015, doi: 10.18773/austprescr.2015.055.
- [335] M. S. A. Rosli and E. Heidari, “Re-audit of the use of flumazenil following midazolam-induced conscious sedation,” *BDJ Open*, vol. 9, no. 1, p. 36, Aug. 2023, doi: 10.1038/s41405-023-00163-7.
- [336] R. S. Costa, J. A. Jaffey, and J. Evans, “Flumazenil Treatment for Diazepam-Associated Neurological Signs in a Cat With a Portosystemic Shunt,” *Top Companion Anim Med*, vol. 56–57, p. 100806, Sep. 2023, doi: 10.1016/j.tcam.2023.100806.
- [337] T. MacDonald, A. T. Gallo, G. Basso-Hulse, K. S. Bennett, and G. K. Hulse, “A double-blind randomised crossover trial of low-dose flumazenil for benzodiazepine withdrawal: A proof of concept,” *Drug Alcohol Depend*, vol. 236, p. 109501, Jul. 2022, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2022.109501.
- [338] P. Garbacz and M. Wesolowski, “Benzodiazepines co-crystals screening using FTIR and Raman spectroscopy supported by differential scanning calorimetry,” *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, vol. 234, p. 118242, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.saa.2020.118242.
- [339] G. A. Neville and H. F. Shurvell, “Fourier transform Raman and infrared vibrational study of diazepam and four closely related 1,4-benzodiazepines,” *Journal of Raman Spectroscopy*, vol. 21, no. 1, pp. 9–19, Jan. 1990, doi: 10.1002/jrs.1250210104.
- [340] “European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction and Europol, EU Drug Markets Report: In-depth Analysis,” Publications Office, Luxembourg, 2016.
- [341] A. M. Sulej-Suchomska, A. Klupczynska, P. Dereziński, J. Matysiak, P. Przybyłowski, and Z. J. Kokot, “Urban wastewater analysis as an effective tool for monitoring illegal drugs, including new psychoactive substances, in the Eastern European region,” *Sci Rep*, vol. 10, no. 1, p. 4885, Mar. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-61628-5.
- [342] L. B. Zavalij *et al.*, “Diagnosis and treatment of persons with acute thallium poisoning,” *Toxicol Rep*, vol. 8, pp. 277–281, 2021, doi: 10.1016/j.toxrep.2021.01.013.

- [343] J. Li *et al.*, “Metal–organic framework-based materials: superior adsorbents for the capture of toxic and radioactive metal ions,” *Chem Soc Rev*, vol. 47, no. 7, pp. 2322–2356, 2018, doi: 10.1039/C7CS00543A.
- [344] Z. Hasan and S. H. Jhung, “Removal of hazardous organics from water using metal-organic frameworks (MOFs): Plausible mechanisms for selective adsorptions,” *J Hazard Mater*, vol. 283, pp. 329–339, Feb. 2015, doi: 10.1016/j.jhazmat.2014.09.046.
- [345] F. Zapata, A. López-Fernández, F. Ortega-Ojeda, G. Quintanilla, C. García-Ruiz, and G. Montalvo, “Introducing ATR-FTIR Spectroscopy through Analysis of Acetaminophen Drugs: Practical Lessons for Interdisciplinary and Progressive Learning for Undergraduate Students,” *J Chem Educ*, vol. 98, no. 8, pp. 2675–2686, Aug. 2021, doi: 10.1021/acs.jchemed.0c01231.
- [346] C. R. Maheux, I. Q. Alarcon, C. R. Copeland, T. S. Cameron, A. Linden, and J. S. Grossert, “Identification of polymorphism in ethylone hydrochloride: synthesis and characterization,” *Drug Test Anal*, vol. 8, no. 8, pp. 847–857, Aug. 2016, doi: 10.1002/dta.1859.
- [347] S. R. D. Raveendran, L. P. Teh, R. Othaman, and C. H. Chia, “Enhanced carbon dioxide adsorption performance of UiO-66-SO₃H with a mixed ligand strategy,” *J Environ Chem Eng*, vol. 12, no. 5, p. 113404, Oct. 2024, doi: 10.1016/j.jece.2024.113404.
- [348] H. Huang *et al.*, “Enhancing CO₂ adsorption and separation ability of Zr(IV)-based metal–organic frameworks through ligand functionalization under the guidance of the quantitative structure–property relationship model,” *Chemical Engineering Journal*, vol. 289, pp. 247–253, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.cej.2015.12.100.
- [349] Y. X. Zhou, Y. Z. Chen, Y. Hu, G. Huang, S. H. Yu, and H. L. Jiang, “MIL-101-SO₃H: A highly efficient Brønsted acid catalyst for heterogeneous alcoholysis of epoxides under ambient conditions,” *Chemistry - A European Journal*, vol. 20, no. 46, pp. 14976–14980, Nov. 2014, doi: 10.1002/chem.201404104.
- [350] H. Demir, K. S. Walton, and D. S. Sholl, “Computational Screening of Functionalized UiO-66 Materials for Selective Contaminant Removal from Air,” *The Journal of Physical Chemistry C*, vol. 121, no. 37, pp. 20396–20406, Sep. 2017, doi: 10.1021/acs.jpcc.7b07079.

- [351] W. Liu, Z. Yan, Z. Zhang, Y. Zhang, G. Cai, and Z. Li, "Bioactive and anti-corrosive bio-MOF-1 coating on magnesium alloy for bone repair application," *J Alloys Compd*, vol. 788, pp. 705–711, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.jallcom.2019.02.281.
- [352] S. Höhn *et al.*, "Effects of Medium pH and Preconditioning Treatment on Protein Adsorption on 45S5 Bioactive Glass Surfaces," *Adv Mater Interfaces*, vol. 7, no. 15, Aug. 2020, doi: 10.1002/admi.202000420.
- [353] K. A. Babatunde, B. M. Negash, S. R. Jufar, T. Y. Ahmed, and M. R. Mojid, "Adsorption of gases on heterogeneous shale surfaces: A review," *J Pet Sci Eng*, vol. 208, p. 109466, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.petrol.2021.109466.
- [354] S. Shahabi *et al.*, "Effect of Gamma Irradiation on Structural and Biological Properties of a PLGA-PEG-Hydroxyapatite Composite," *The Scientific World Journal*, vol. 2014, pp. 1–9, 2014, doi: 10.1155/2014/420616.
- [355] S. A. Manafi, B. Yazdani, M. R. Rahimiopour, S. K. Sadrnezhad, M. H. Amin, and M. Razavi, "Synthesis of nano-hydroxyapatite under a sonochemical/hydrothermal condition," *Biomedical Materials*, vol. 3, no. 2, p. 025002, Jun. 2008, doi: 10.1088/1748-6041/3/2/025002.
- [356] A. Golmohamadpour, B. Bahramian, A. Shafiee, and L. Ma'mani, "Slow Released Delivery of Alendronate Using β -Cyclodextrine Modified Fe-MOF Encapsulated Porous Hydroxyapatite," *J Inorg Organomet Polym Mater*, vol. 28, no. 5, pp. 1991–2000, Sep. 2018, doi: 10.1007/s10904-018-0871-2.
- [357] C. A. Madison, M. Arora, M. N. V. R. Kumar, and S. Eitan, "Novel Oral Nanoparticle Formulation of Sustained Release Naloxone with Mild Withdrawal Symptoms in Mice," *ACS Chem Neurosci*, vol. 11, no. 13, pp. 1955–1964, Jul. 2020, doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00141.
- [358] A. K. Pandey, A. Dwivedi, S. A. Siddiqui, and N. Misra, "Vibrational Spectra of Two Narcotics-A DFT Study," *Chinese Journal of Physics*, vol. 51, no. 3, pp. 473–499, 2013, doi: <https://doi.org/10.6122/CJP.51.473>.
- [359] N. S. D. Sachin Parmar, Amit Gangwal, "Vibrational analysis of Two Narcotic Compounds- Codeine and Morphine - A comparative DFT study," *Der Pharma Chemica*, vol. 2, no. 4, pp. 373–383, 2011.
- [360] G. Petruševski *et al.*, "Characterization and origin differentiation of morphine derivatives by DSC/TG and FTIR analysis using pattern

- recognition techniques,” *J Therm Anal Calorim*, vol. 123, no. 3, pp. 2561–2571, Mar. 2016, doi: 10.1007/s10973-016-5242-z.
- [361] M. Baranska and A. Kaczor, “Morphine studied by vibrational spectroscopy and DFT calculations,” *Journal of Raman Spectroscopy*, vol. 43, no. 1, pp. 102–107, 2012, doi: 10.1002/jrs.3005.
- [362] V. Rana, M. V. Cañamares, T. Kubic, M. Leona, and J. R. Lombardi, “Surface-enhanced Raman Spectroscopy for Trace Identification of Controlled Substances: Morphine, Codeine, and Hydrocodone,” *J Forensic Sci*, vol. 56, no. 1, pp. 200–207, Jan. 2011, doi: 10.1111/j.1556-4029.2010.01562.x.
- [363] D. Farsi, M. Movahedi, P. Hafezimoghadam, S. Abbasi, A. Shahlaee, and V. Rahimi Movaghar, “Acute pain management with intravenous 0.10mg/kg versus 0.15mg/kg morphine sulfate in limb traumatized patients: A randomized double-blinded placebo-controlled trial,” *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*, vol. 19, no. 5, pp. 398–404, 2013, doi: 10.5505/tjtes.2013.86383.
- [364] F. Z. Ashkanani, A. P. Rathbone, and L. Lindsey, “The role of pharmacists in deprescribing benzodiazepines: A scoping review,” *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*, vol. 12, p. 100328, Dec. 2023, doi: 10.1016/j.rcsop.2023.100328.
- [365] A. L. Murphy *et al.*, “A scoping review of motor vehicle operator performance assessments for benzodiazepine receptor agonists,” *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*, vol. 16, p. 100538, Dec. 2024, doi: 10.1016/j.rcsop.2024.100538.
- [366] K. Burberry, R. J. Brosnan, A. Cenani, M. Machado, and H. K. Knych, “Pharmacokinetics of remimazolam, midazolam and diazepam in sheep,” *Vet Anaesth Analg*, vol. 52, no. 2, pp. 183–191, Mar. 2025, doi: 10.1016/j.vaa.2024.12.007.
- [367] A. McAuley *et al.*, “Increased risk of non-fatal overdose associated with non-prescribed benzodiazepine use in Scotland, UK,” *International Journal of Drug Policy*, vol. 144, p. 104236, Oct. 2025, doi: 10.1016/j.drugpo.2023.104236.
- [368] S. D. Hood, A. Norman, D. A. Hince, J. K. Melichar, and G. K. Hulse, “Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil,” *Br J Clin Pharmacol*, vol. 77, no. 2, pp. 285–294, Feb. 2014, doi: 10.1111/bcp.12023.

- [369] B. Sylaja and S. Srinivasan, "Experimental and theoretical investigation of spectroscopic properties of diazepam," *Article in International Journal of ChemTech Research*, vol. 4, no. 1, pp. 361–376, 2012, [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/266587989>
- [370] S. Ghaedi, H. Rajabi, M. Hadi Mosleh, P. Babakhani, and M. Sedighi, "UiO-67 metal-organic framework loaded on hardwood biochar for sustainable management of environmental boron contaminations," *J Environ Chem Eng*, vol. 12, no. 6, p. 114511, Dec. 2024, doi: 10.1016/j.jece.2024.114511.
- [371] H. Friedman *et al.*, "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral diazepam: Effect of dose, plasma concentration, and time," *Clin Pharmacol Ther*, vol. 52, no. 2, pp. 139–150, Aug. 1992, doi: 10.1038/clpt.1992.123.
- [372] J. Jaśkowska, P. Zaręba, A. K. Drabczyk, D. Kułaga, and Z. Majka, "Solvent-free microwave-assisted synthesis of arypiprazole," *Current Chemistry Letters*, vol. 7, pp. 81–86, Aug. 2018, doi: 10.5267/j.ccl.2018.08.002.
- [373] A. Millier, "Reasons for Arypiprazole Discontinuation in Schizophrenia – A Retrospective," *J Neurol Neurophysiol*, vol. 05, no. 05, 2014, doi: 10.4172/2155-9562.1000226.
- [374] J. Jaśkowska and P. Kowalski, "N-benzylowanie ftalimidu w warunkach bezrozpuszczalnikowej katalizy międzyfazowej (PTC)," *Czasopismo Techniczne Wydawnictwo Politechniki Krakowskiej*, vol. 105, no. 1, pp. 13–17, 2008.
- [375] D. Kramarczyk, J. Knapik-Kowalczyk, J. Klimontko, M. Kurek, R. Jachowicz, and M. Paluch, "Tuning the Physical State of Arypiprazole by Mesoporous Silica," *Mol Pharm*, vol. 21, no. 5, pp. 2315–2326, May 2024, doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.3c01095.
- [376] A. Hamideh *et al.*, "Preparation and characterization of dicarboxylic acids salt of arypiprazole with enhanced physicochemical properties," *Pharm Dev Technol*, vol. 26, no. 4, pp. 455–463, Apr. 2021, doi: 10.1080/10837450.2021.1888978.
- [377] S. M. Badr-Eldin, T. A. Ahmed, and H. R. Ismail, "Arypiprazole-Cyclodextrin Binary Systems for Dissolution Enhancement: Effect of Preparation Technique, Cyclodextrin Type and Molar Ratio," 2013.

- [378] G. Chen, A.-M. Højer, J. Areberg, and G. Nomikos, "Vortioxetine: Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions," *Clin Pharmacokinet*, vol. 57, no. 6, pp. 673–686, Jun. 2018, doi: 10.1007/s40262-017-0612-7.
- [379] Y. Wang, D. Siebzehrubl, M. Weller, T. Weiss, F. A. Siebzehrubl, and B. Newland, "Vortioxetine: A Potential Drug for Repurposing for Glioblastoma Treatment via a Microsphere Local Delivery System," *ACS Biomater Sci Eng*, vol. 11, no. 4, pp. 2203–2215, Apr. 2025, doi: 10.1021/acsbiomaterials.5c00068.
- [380] M. de Diego, D. Correa, S. Mennickent, R. Godoy, and C. Vergara, "Determination of vortioxetine and its degradation product in bulk and tablets, by LC-DAD and MS/MS methods," *Biomedical Chromatography*, vol. 32, no. 11, Nov. 2018, doi: 10.1002/bmc.4340.
- [381] X. Zhou et al., "Structures and physicochemical properties of vortioxetine salts," *Acta Crystallogr B Struct Sci Cryst Eng Mater*, vol. 72, no. 5, pp. 723–732, Oct. 2016, doi: 10.1107/S2052520616010556.
- [382] "New drugs: Vortioxetine," *Aust Prescr*, vol. 38, no. 3, pp. 101–102, Jun. 2015, doi: 10.18773/austprescr.2015.037.

15. Dorobek naukowy

W poniższym rozdziale przedstawiam dorobek naukowy, który udało mi się zgromadzić podczas czteroletniego kształcenia w Szkole Doktorskiej.

15.1. Konferencje naukowe

Poniżej spis ogólnopolskich oraz międzynarodowych konferencji naukowych, w których uczestniczyłam.

- III Ogólnopolska Studencka Konferencja Naukowa „Bliżej Chemii”. Online, 7.01 – 8.01.2023 r., wystąpienie ustne „*Materiały MOF jako nośniki substancji aktywnych w zastosowaniach*”
- V Pomorskie Studenckie Sympozjum Chemiczne. Online, 25.03 – 26.03.2023 r., wystąpienie ustne „*Sieci metaloorganiczne jako nośniki propranololu podwanego podczas przedawkowania mephedronu*”. Wystąpienie zostało nagrodzone wyróżnieniem – nagroda za zajęcia II miejsca w konkursie na najlpeszy komunika ustny wśród doktorantów
- Łódzkie
- XXIV International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds CMM PAS”. Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN, 24.11.2023 r., wystąpienie posterowe „*Metal-organic frameworks for efficient mephedrone detoxification or supervised withdrawal –synthesis, characterization and in vivo studies*”
- Natural Science Baltic Conference. Online, 20.04 – 21.04.2024 r., wystąpienie ustne „*In vivo and in vitro studies of efficient mephedrone adsorption over zirconium-based metal-organic frameworks corroborated by DFT+D modeling*”
- Ogólnopolska Konferencja Młodych Naukowców nt. „Zagadnienia i problemy badawcze – wyzwania dla młodych naukowców”. Online, 6.05 – 31.05.2024 r., wystąpienie ustne „*Sieci metaloorganiczne w walce ze skutkami przedawkowania substancji*”

psychoaktywnych”. Wystąpienie nagrodzone wyróżnieniem
w kategorii prezentacja ustna

- IV Seminarium Praktyczne Aspekty Inżynierii Chemicznej PAIC-2024. Wydział Inżynierii Chemicznej i Aparatury Politechniki Poznańskiej, Zaniemyśl, 16.05 – 17.05.2024 r., wystąpienie ustne „*Wysokoporowate materiały MOF jako nowoczesne systemy detoksykacji organizmu człowieka*”
- IV Kongres Młodej Nauki. Uniwersytet Gdański, 11.07 – 13.07.2024 r. wystąpienie ustne „*Badania in vivo i in vitro skutecznej adsorpcji mephedronu przez sieci metaloorganiczne na bazie cyrkonu potwierdzone modelowaniem DFT+D*”
- 28th International Conference on Raman Spectroscopy – ICROS 2024. Uniwersytet Sapienza w Rzymie, 28.07 – 2.08.2024 r., wystąpienie ustne „*Metal-organic frameworks for efficient mephedrone detoxification or supervised withdrawal –synthesis, characterization and in vivo studies*”
- EU4MOFs Meeting – Bringing Academia and Industry Together. Uniwersytet Jagielloński w Krakowie, 26.06 – 27.06.2025 r., wystąpienie ustne „*Metal-organic frameworks for efficient mephedrone detoxification or supervised withdrawal –synthesis, characterization and in vivo studies*”

Poniżej lista wystąpień konferencyjne jako współautor.

- 24th Polish Conference of Chemical and Process Engineering. Zachodniopomorski Uniwersytet Technologiczny w Szczecinie, 13.06 – 16.06.2023 r., wystąpienie „*Zirconium-Based Metal-Organic Frameworks For Mephedrone Detoxification Or Supervised Withdrawal*”
- 5th European Conference on Metal-Organic Frameworks and Porous Polymers. Granada, 24.09 – 27.09.2023 r., wystąpienie „*From crystal phase mixture to pure metal-organic frameworks – tuning pore and structure properties*”
- 57 Ogólnopolskie Kolokwium Katalityczne. Instytut Katalizy i Fizykochemii Powierzchni im. J. Habera PAN w Krakowie,

9.04.2025 r., wystąpienie „*Metal-Organic Frameworks as Efficient Tools For Future Drug Detox*”

- 25 Forum Zeolitowe. Uniwersytet Adama Mickiewicza w Poznaniu. 10.09 – 12.09.2025 r., wystąpienie „*Związki metaloorganiczne jako narzędzia do detoksykacji organizmów z substancji psychoaktywnych*”
- Piąte Seminarium Praktyczne Aspekty Inżynierii Chemicznej PAIC-2025. Wydział Inżynierii Chemicznej i Aparatury Politechniki Poznańskiej w Zaniemyslu, 22.09 – 23.09.2025 r., wystąpienie „*Crystal Clear: Sieci metaloorganiczne pionierem na drodze detoksykacji narkotykowej w przyszłości*”

15.2. Monografie konferencyjne

- Monografia konferencyjna **K. Hyjek**, P. J. Jodłowski „*Enhancing drug removal efficiency: harnessing metal-organic frameworks for the effective elimination of drugs of abuse*”, w „*Chemical and Process Engineering for Environment and Health. Current status in 2024*” red. T. R. Sosnowski, M. Szwasz, Łukasiewicz – Instytut Technologii Eksploatacji Wydawnictwo Naukowe, 2024, ISBN 978-83-7789-746-1, s. 153 – 164

15.3. Publikacje związane z pracą doktorską

Poniżej spis publikacji, w których jestem pierwszym autorem.

- **Kornelia Hyjek***, Przemysław Jodłowski, *Metal-organic frameworks for efficient drug adsorption and delivery*, Scientiae Radices, r. 2023, str. 117-189. Liczba punktów MNiSW = 20; IF = - (DOI: 10.58332/scirad2023v2i2a03)
- **Kornelia Hyjek**, Grzegorz Kurowski, Klaudia Dymek, Anna Boguszevska-Czubara, Barbara Budzyńska, Olga Wronikowska-Denysiuk, Aleksandra Gajda, Witols Piskorz, Paweł Śliwa, Przemysław J. Jodłowski*, *Metal-organic frameworks for efficient mephedrone detoxification or supervised withdrawal –synthesis, characterization and in vivo studies*, Chemical Engineering Journal,

r. 2024, str. 1-13. Liczba punktów MNiSW = 200; IF = 13.2 (DOI: 10.1016/j.cej.2023.147655)

- **Kornelia Hyjek**, Klaudia Dymek, Grzegorz Kurowski, Anna Boguszevska-Czubara, Sylwia Wnorowska, Anna Pajdak, Łukasz Kuterasiński, Witols Piskorz, Anna Gancarczyk, Marzena Iwaniszyn, Arturo Cubi, Marya Khalavka, Przemysław J. Jodłowski*, *Enhancing lung cancer treatment with metal-organic frameworks*, Microporous and Mesoporous Materials, r. 2025, str. 1-17. Liczba punktów MNiSW = 100; IF = 4.7 (DOI: 10.1016/j.micromeso.2025.113665)
- **Kornelia Hyjek***, Łukasz Luterasiński, Witold Piskorz, Przemysław Jodłowski, *Synthesis, properties, and prospective medical applications of metal-organic frameworks*, Chemical and Process Engineering: New Frontiers, r. 2025, str. 1-89. Liczba punktów MNiSW = 100, IF = 0.5 (DOI: 10.24425/cpe.2025.153674)

Poniżej spis publikacji, w których jestem współautorem.

- Przemysław J. Jodłowski*, Grzegorz Kurowski, Klaudia Dymek, Marcin Oszejca, Witold Piskorz, **Kornelia Hyjek**, Anna Wach, Anna Pajdak, Michał Mazur, Daniel N. Rainer, Dominiki Wierzbicki, Piotr Jeleń, Maciej Sitarz, *From crystal phase mixture to pure metal-organic frameworks – Tuning pore and structure properties*, Ultrasonics Sonochemistry, r. 2023, str. 1-12. Liczba punktów MNiSW = 140; IF = 8.7 (DOI: 10.1016/j.ultsonch.2023.106377)
- Przemysław J. Jodłowski*, Klaudia Dymek, Grzegorz Kurowski, **Kornelia Hyjek**, Anna Boguszevska-Czubara, Barbara Budzyńska, Anna Pajdak, Łukasz Kuterasiński, Witold Piskorz, Piotr Jeleń, Maciej Sitarz, *In vivo and in vitro studies of efficient mephedrone adsorption over zirconium-based metal-organic frameworks corroborated by DFT+D modeling*, Microporous and Mesoporous Materials, r. 2023, str. 1-14. Liczba punktów MNiSW = 100; IF = 4.8 (DOI: 10.1016/j.micromeso.2023.112647)

- Klaudia Dymek, Grzegorz Kurowski, **Kornelia Hyjek**, Anna Boguszewska-Czubara, Anna Biernasiuk, Anna Pajdak, Łukasz Kuterasiński, Witold Piskorz, Marta Gajewska, Przemysław J. Jodłowski*, *Metal-organic frameworks@silica composites as efficient levofloxacin carriers against nosocomial infections and pathogens*, *Applied Materials Today*, r. 2024, str. 1-13. Liczba punktów MNiSW = 140; IF = 6.9 (DOI: 10.1016/j.apmt.2023.102044)
- Przemysław J. Jodłowski*, Klaudia Dymek, Grzegorz Kurowski, **Kornelia Hyjek**, Anna Boguszewska-Czubara, Barbara Budzyńska, Weronika Mrozek, Norbert Skoczylas, Łukasz Kuterasiński, Witold Piskorz, Marek Białoruski, Roman J. Jędrzejczyk, Piotr Jeleń, Maciej Sitarz, *Crystal Clear: Metal-Organic Frameworks Pioneering the Path to Future Drug Detox*, *ACS Applied Materials & Interfaces*, r. 2024, str. 29657-29671. Liczba punktów MNiSW = 200; IF = 8.2 (DOI: 10.1021/acsami.4c02450)

15.4. Publikacje niezwiązane z pracą doktorską

- Aleksandra Gajda*, Patrycja Pajdak, Paulina Niekowal, Grzegorz Kurowski, **Kornelia Hyjek**, Przemysław J. Jodłowski, *Badania syntezy i wykorzystania związków metaloorganicznych MOF, przegląd prac z udziałem Instytutu Mechaniki Górotworów PAN*, *Prace Instytutu Mechaniki Górotworów Polskiej Akademii Nauk*, r. 2023, str. 15-22. Liczba punktów MNiSW = 5; IF = -
- Aleksandra Gajda, Anna Pajdak*, Norbert Skoczylas, Mateusz Kudasik, Katarzyna Koziół, Grzegorz Kurowski, **Kornelia Hyjek**, Klaudia Dymek, Maciej Sitarz, Przemysław J. Jodłowski, *Effective heat transfer associated with CO₂ and CH₄ adsorption on HKUST-1 metal-organic framework deposited in situ on heat exchanger*, *Energy*, r. 2024, str. 1-12. Liczba punktów MNiSW = 200; IF = 9.4 (DOI: 10.1016/j.energy.2024.132525)
- Aleksandra Gajda, Przemysław J. Jodłowski, Katarzyna Koziół, Grzegorz Kurowski, **Kornelia Hyjek**, Norbert Skoczylas, Anna Pajdak*, *Adsorption of selected GHG on metal-organic frameworks*

in the context of accompanying thermal effects, Archives of Environmental Protection, r. 2024, str. 51-63. Liczba punktów MNiSW = 100, IF = 1.3 (DOI: 10.24425/aep.2024.152895)

15.5. Staże naukowe

- Staż naukowy na Uniwersytecie w Granadzie na Wydziale Chemii Nieorganicznej pod opieką prof. Jorge A.R. Navarro. Staż zrealizowany został w ramach programu InterDoctus SD PK w dniach 4.11 – 29.11.2024 r.

15.6. Projekty badawcze

- Udział w projekcie badawczym finansowym przez Narodowe Centrum Nauki (NCN) jako wykonawca. Projekt nosił tytuł „*MOF-antidote: Nowoczesne materiały oparte o sieci metaloorganiczne do usuwania substancji psychoaktywnych – synteza, charakterystyka chemiczna, toksyczność i efektywność w badaniach in vitro i in vivo*” i posiadał numer UMO-2021/43/B/NZ7/00827. Praca w projekcie od 1.09.2023 r. do 31.08.2025 r.

15.7. Stypendia

- Stypendium z Własnego Funduszu Stypendialnego Politechniki Krakowskiej, otrzymywane przez okres 6 miesięcy w dniach 02. – 07.2024 r, za osiągnięcia naukowe dla doktoranta w dyscyplinie Inżynieria Chemiczna