

Síntesis y Aplicaciones Biomédicas de Compósitos en Estado Hidrogel Empleando como Relleno Estructuras Organometálicas (MOFs)

Synthesis and Biomedical Applications of Composites in Hydrogel
State Using Metal-Organic Frameworks (MOFs) as a Filler

Tirso E. Flores-Guia^a, Nallely Escobedo-Estrada^a, Carlos A. González-Carbajal^a,
Jesús A. Claudio-Rizo^a, Nayeli Rodríguez-Fuentes^b, Denis A. Cabrera-Munguia^{a,*}

^a Depto. Materiales Avanzados, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad
Autónoma de Coahuila, Boulevard Venustiano Carranza e Ing. José Cárdenas
Valdés s/n, República, Saltillo 25280, Coahuila, México.

^b CONACYT-Centro de Investigación Científica de Yucatán, Calle 43 No. 130 por
32 y 34, Chuburna de Hidalgo, Mérida 97205, Yucatán, México

Correspondencia para autor: Denis Aidee Cabrera Munguia

Universidad Autónoma de Coahuila

*Email: dcabrera@uadec.edu.mx

RESUMEN

Los hidrogeles poseen una estructura tridimensional de cadenas poliméricas compuestas de grupos terminales hidrofílicos capaces de retener una gran cantidad de agua, lo que los hace mecánicamente inestables. Una manera de mejorar sus propiedades mecánicas es el uso de rellenos inorgánicos, dentro de este tipo de rellenos se tiene a las estructuras organometálicas (MOFs) que son polímeros de coordinación compuestos de iones metálicos y ligandos orgánicos, con una alta estabilidad térmica, gran área superficial y propiedades bactericidas debido a la presencia de iones metálicos. Estas características pueden combinarse con las de los hidrogeles al sintetizar sus compósitos para modular propiedades como resistencia mecánica, capacidad antimicrobiana, velocidad de degradación, capacidad de adsorción de fármacos y la modulación del metabolismo celular presente en la curación de tejido; atributos indispensables para sus aplicaciones biomédicas. Por lo que en esta revisión bibliográfica se discutirán ampliamente las propiedades de los MOFs, la síntesis y aplicaciones biomédicas de sus compósitos en estado hidrogel.

Palabras clave: Compósitos, hidrogel, MOFs, aplicaciones biomédicas

ABSTRACT

Hydrogels have a three-dimensional structure of polymer chains composed of hydrophilic end groups capable of retaining a large amount of water, which makes them mechanically unstable. A way to enhance their mechanical properties is the use of inorganic fillers, among these fillers, the metal-organic frameworks (MOFs) that are coordination polymers composed of metal ions and organic ligands, with high thermal stability, high surface area, and bactericidal properties related to the presence of metal ions. These characteristics can be combined with that of hydrogels when their composites are synthesized, to modulate various properties such as mechanical resistance, antimicrobial capacity, degradation rate, drug

adsorption capacity, and the modulation of cellular metabolism of the tissue healing process, which are attributes necessary for biomedical applications. The MOFs properties, synthesis, and biomedical applications of these composites in hydrogel state will be widely discussed in this review.

Keywords: Composites, hydrogels, MOFs, biomedical applications

INTRODUCCION

Diferentes biopolímeros y polímeros sintéticos han sido usados para el diseño de hidrogeles por metodologías de polimerización que involucran fenómenos de entrecruzamiento físico, químico o ambos (Akhtar y col., 2016). Sin embargo, existe el reto constante de mejorar sus propiedades mecánicas, velocidad de degradación y biocompatibilidad; así como también, la generación de sistemas de hidrogeles con comportamiento biológico adaptado. Estos últimos por lo general son compósitos que involucran mezclas de polímeros/biopolímeros que forman una matriz híbrida 3D hidratada con agentes orgánicos/inorgánicos dispersos dentro de ella (Claudio-Rizo y col., 2016b). En este respecto, el empleo de las estructuras organometálicas (MOFs) como agente de relleno de hidrogeles representa una estrategia innovadora para la mejora de las propiedades químicas, físicas y biológicas de los hidrogeles. Los MOFs son polímeros de coordinación compuestos de centros metálicos coordinados a ligandos orgánicos. Esta composición química puede ser aprovechada ya que los cationes metálicos (Ca^{+2} , Zn^{+2} , Mg^{+2} , Mo^{+6} , Sr^{+2} , Se^{+6}) actúan como cofactores de proteínas para regularizar el proceso de curación de tejido y son capaces de inhibir el crecimiento bacteriano (Lemire y col., 2013). Además, se pueden emplear en su síntesis ligandos orgánicos con baja citotoxicidad tales como el ácido tereftálico, cinámico o trimésico; o incluso proteínas y aminoácidos. Dichos ligandos representan importantes sitios para el control de la señalización celular relacionada con la ingeniería de tejido y los biosensores

(McKinlay y col., 2010; Barbosa y col., 2020). Aunado a ello, la estructura microporosa y alta área superficial de los MOFs pueden ser aprovechadas para la adsorción de fármacos (Chen y col., 2021; Claudio-Rizo y col., 2020a). Con esto en mente, la presente revisión contempla el panorama actual de hidrogeles acoplados con MOFs que han sido diseñados y aplicados como biosensores, como sistemas empleados en la liberación de fármacos, materiales antimicrobianos y regeneración de tejido óseo y piel.

HIDROGELES

Un hidrogel es una red macromolecular constituida por redes entrecruzadas de cadenas poliméricas, cuya principal característica es su capacidad de absorber grandes cantidades de agua sin perder su estructura física. La capacidad de absorber fluidos radica en los grupos hidrofílicos funcionales ($-\text{OH}$, COO^- , $-\text{NHCOO}^-$) que lo constituyen y que sirven de unión para la estructura polimérica (Maitra y Shukla, 2014). En estado seco el gel es un material sólido y duro, pero al entrar en contacto con una solución acuosa, el agua se difunde hacia el interior y el gel tiende a hincharse hasta alcanzar un equilibrio fisicoquímico (Ramirez y Astudillo, 2016). Esta hinchazón, debida al ingreso de líquido en la matriz polimérica permite la difusión de moléculas de soluto dentro y fuera de la estructura (Singh y col., 2010). Los hidrogeles pueden clasificarse debido a su naturaleza, composición polimérica, configuración, tipo de entrecruzante, apariencia física y la carga eléctrica de la red (Nayak y Das, 2018).

Basándose en el tipo de entrecruzamiento se pueden dividir en hidrogeles físicos y químicos; siendo los hidrogeles físicos aquellos que tienen uniones transitorias que surgen de interacciones físicas (interacción iónica, puente de hidrógeno o interacciones hidrofóbicas), mientras que los hidrogeles químicos cuentan con uniones permanentes (enlaces covalentes, oxidación o hidrolisis, polimerizaciones) como puede observarse en la **Figura 1** (Maitra y Shukla, 2014).

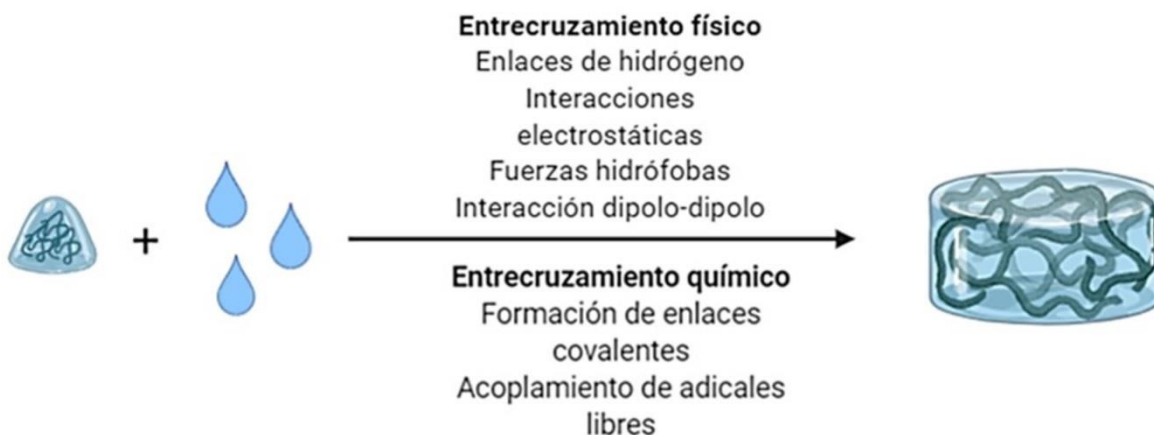


Figura 1. Tipos de enlaces en hidrogeles físicos y químicos.

Por otro lado los hidrogeles presentan características como hinchamiento, absorción de solutos de interés, porosidad, apariencia suave y fotoestabilidad (Batool y col., 2020; Thakur y col., 2018). Siendo materiales excelentes para áreas que van desde la agricultura hasta la medicina. Sin embargo, para que un hidrogel tenga aplicación en el área de la salud como lo es la ingeniería de tejidos, debe cumplir con características como nula toxicidad, migración celular, biodegradabilidad, biocompatibilidad y baja respuesta inflamatoria (Tabata, 2009), las cuales pueden regularse de acuerdo a la materia prima empleada.

Por lo que existen hidrogeles a base de polímeros sintéticos o naturales. Entre los materiales sintéticos empleados para la elaboración de hidrogeles está el óxido de polietileno (PEO), alcohol poli-vinílico (PVA), ácido poli-acrílico (PAA) y algunos péptidos. Por su parte, entre los polímeros naturales más comúnmente empleados se encuentran la agarosa, alginato, quitosano, colágeno, gelatina, y ácido hialurónico (Vedadghavami y col., 2017). Si bien los hidrogeles sintéticos son utilizados en ingeniería de tejido debido a sus propiedades y composición química controlable y reproducible, los hidrogeles naturales tienen la ventaja de contar con propiedades similares a la matriz extracelular natural (**Tabla 1**). No obstante, se

presenta dificultad en controlar las propiedades mecánicas y la respuesta a estímulos de los hidrogeles naturales. Por lo que se han desarrollado hidrogeles híbridos entrecruzando por ejemplo, polímeros sintéticos y macromoléculas biológicas, interconectadas covalentemente o no covalentemente (Kopeček, 2007).

Tabla 1. Hidrogeles utilizados en ingeniería de tejido.

Polímero	Ventaja ofrecida	Referencia
Poli(alcohol vinílico) PVA	Acelera la formación de tejido granular debido a que favorece una alta deposición de colágeno.	(Bourke y col., 2003)
Poli(óxido de etileno) PEO	Regula la proliferación de fibroblastos, incrementando la deposición de colágeno y evitando la formación de cicatriz.	(Zhu, 2010)
Poli(ácido acrílico) PAA	Controla la acción de metaloproteinasas promoviendo la sanación de la herida.	(Tsou y col., 2005)
Alginato	Tiene una alta biocompatibilidad, baja toxicidad y buenas propiedades adhesivas y tiene la capacidad eficiente de absorber los exudados de la herida	(Han y col., 2010)
Quitosano	Estimula la proliferación de fibroblastos, angiogénesis, síntesis y deposición regular de	(Kopeček, 2007)

	fibras de colágeno que conducen a mejorar la organización de tejido	
Colágeno	Acelera la proliferación de fibroblastos y angiogénesis acelerando la formación de nuevo tejido dérmico	(Coradin y col., 2002)

Las técnicas de entrecruzamiento para la síntesis de hidrogeles se dividen en físico (enlaces de hidrogeno, injerto anfifílico, interacciones iónicas, interacción con proteínas y por cristalización) y químicos (grupos químicos complementarios, alta energía de radiación, polimerización por radicales libres y por medio de enzimas). Dentro de los entrecruzantes químicos comúnmente empleados se encuentran las dispersiones de uretano, acrilato, etilenglicol, glutaraldehído, ácido cítrico, carbodiimidias y genipina (Akhtar y col., 2016; Hu y col., 2019). Se ha observado que los hidrogeles que contemplan entrecruzamiento químico si presentan tanto mejora de sus propiedades mecánicas como de su degradación debido a la existencia de enlaces covalentes de reticulación intermoleculares, limitando la actividad proteolítica que tiende a degradar la matriz en estado 3D tejido (Akhtar y col., 2016; Claudio-Rizo y col., 2016a; Maitra y Shukla, 2014). El control de la relación propiedades mecánicas/degradación debe ser logrado en los bio-hidrogeles con la finalidad de evitar la formación de tejidos con deformaciones y/o cicatrices, así como también que la vida útil del hidrogel sea la adecuada durante el proceso de curación de tejido (Ding y col., 2020; Opt Veld y col., 2020).

ESTRUCTURAS ORGANOMETÁLICAS (MOFs)

Una estructura metal-orgánica es un polímero de coordinación compuesto de iones metálicos unidos a moléculas orgánicas (ligando) mediante enlaces de

coordinación. Los bloques estructurales de los MOFs se unen además mediante enlaces por puente de hidrógeno, interacciones electrostáticas e interacciones π - π (Wyszogrodzka y col., 2016). Obteniéndose un compuesto con enlaces de coordinación en 1, 2 o 3 dimensiones y una estructura con espacios vacíos, generando materiales de naturaleza microporosa y mesoporosa con alta área superficial ($\sim 1000 \text{ m}^2/\text{g}$ o superior) y una alta estabilidad térmica. Estos materiales han sido empleados exitosamente en la separación y almacenamiento de gases, catálisis, sensores, magnetismo y energía, y en los últimos 15 años en aplicaciones biomédicas como sensores biológicos, óptica molecular, liberación de fármacos e ingeniería de tejido (Zhang y col., 2019). Los métodos de síntesis más comúnmente empleados incluyen el método hidro/solvotérmico; síntesis asistida por ultrasonido o microondas, síntesis mecanoquímica y electroquímica (Li y col., 2020; Safaei y col., 2019).

Por otro lado, la presencia inherente de agua en la estructura del hidrogel hace necesario que los MOFs que interaccionen con ellos sean estables químicamente al agua. De acuerdo a la estructura química de los MOFs, sus puntos químicamente débiles son los enlaces de coordinación entre sus iones metálicos y el ligando orgánicos, que pueden romperse mediante hidrólisis obteniéndose el ligando protonado y el respectivo hidróxido metálico (Howarth y col., 2016).

Algunos de los factores que pueden mejorar la estabilidad de los MOFs (**Figura 2**) son un enlace fuerte entre el ión metálico y el oxígeno (Fe-O>Cr-O>Cu-O>ZnO), un alto pKa del ligando (pirazol>imidazol>dicarboxilato>carboxilato), un alto número de coordinación como el obtenido en una geometría octaédrica; así como un centro metálico con un alto estado de oxidación (Zr^{+4} , Ce^{+4}) (Lee y col., 2018). Los MOF estables en agua pueden clasificarse en: i) Estructuras metal-carboxilatos con iones metálicos de valencia alta, ii) Estructuras metal-azolatos que contienen ligandos con átomo de nitrógeno como donador y iii) MOF funcionalizados con superficies porosas hidrofóbicas (Li y col., 2020).

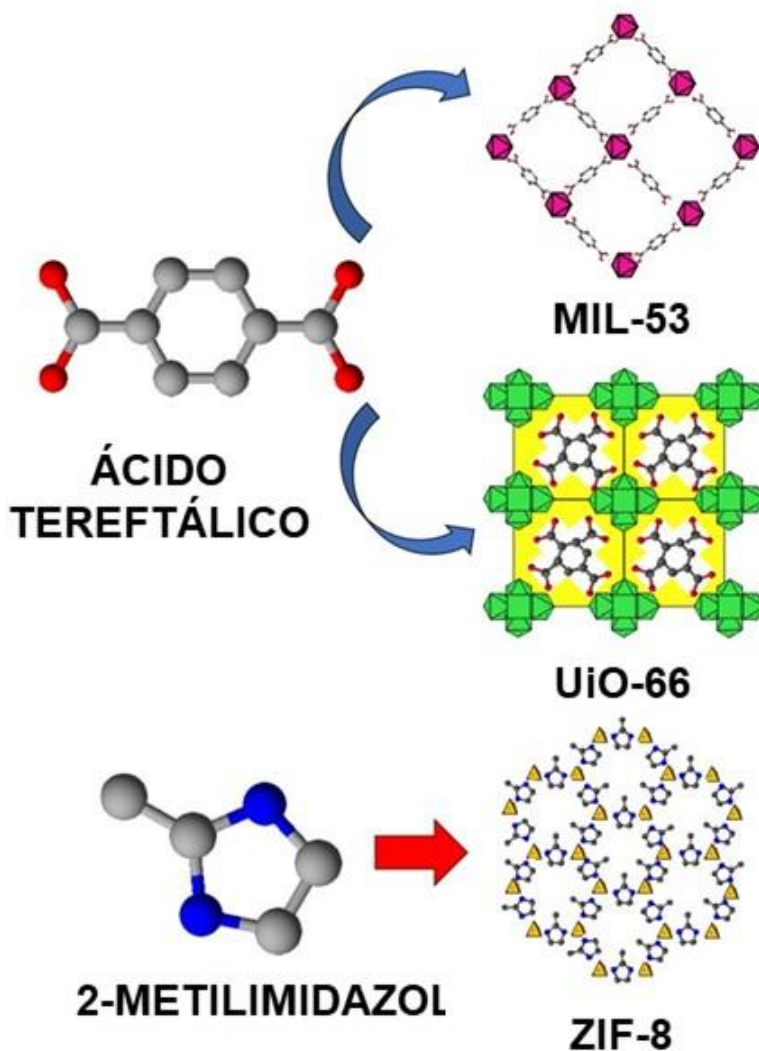


Figura 2. Estructuras organometálicas estables en agua.

Las estructuras metal-carboxilatos de acuerdo con el principio de ácidos y bases duros y suaves, involucran la coordinación de ligandos que contienen grupos carboxílicos y metales ácidos duros como Cr^{+3} , Al^{+3} , Fe^{+3} y Zr^{+4} . Estos tipos de MOFs incluyen a las series MIL y UiO (Bhardwaj y col., 2018; Feng y col., 2018; Li y col., 2020). En el caso de las estructuras metal-azolatos (imidazolatos, pirazolatos, triazolatos y tetraazolatos) se usan iones metálicos ácidos suaves como Zn^{+2} , Cu^{+2} , Ni^{+2} , Mn^{+2} y Ag^{+} , dentro de este tipo de MOF se tiene a la categoría de los ZIF que

consisten en MOFs a base de Zn^{+2} y el ligando imidazol (Bhardwaj y col., 2018; Feng y col., 2018; Li y col., 2020).

Sin embargo, ninguna de estas estructuras estables a la descomposición en agua, han mostrado resistencia a la descomposición en presencia de iones de coordinación fuertes como los aniones fosfato (PO_4^{-3}). De hecho, una forma de obtener MOFs estables en soluciones altamente ácidas o básicas es mediante el reemplazo de los ligandos orgánicos que contienen grupos carboxílicos por ligandos fosfonatos. No obstante, esta sustitución ocasiona la obtención de polímeros de coordinación amorfos o materiales no porosos (Howarth y col., 2016).

Por otro lado, el solvente empleado en la síntesis del MOF y su composición química (metal y ligando) son factores que influyen su biocompatibilidad. Por lo que para evitar la toxicidad del MOF se recomienda que en su síntesis se utilice sólo agua o cierta proporción de etanol como solvente. Entre los iones metálicos biocompatibles se tiene el Fe^{+2} , Fe^{+3} , Ca^{+2} , Zn^{+2} y Mg^{+2} ; además de iones metálicos esenciales como $Se^{+4, +6}$, $Cu^{+,+2}$, Mn^{+2} , Mo^{+6} , Cr^{+3} y V^{+3} . Así también, iones metálicos inertes como el Au^{+} , Ag^{+} y Zr^{+4} que pueden utilizarse para aplicaciones biomédicas (Horcajada y col., 2010).

Respecto al ligando orgánicos, moléculas de gran polaridad con grupos imidazolatos y grupos carboxílicos pueden ser eliminados del organismo por procesos de excreción (Pandey y col., 2020). Además, los ácidos carboxílicos y sus sales se encuentran naturalmente en el organismo participando en los procesos bioquímicos de la célula como la respiración en el ciclo de Krebs. De esta forma la degradación de MOFs luego de 7 días a $37^{\circ}C$ de la familia MIL (MIL-53, MIL-88, MIL-100, MIL-101), da lugar a la formación de productos de desecho como el ácido fumárico, ácido tereftálico y ácido trimésico, los cuales son considerados de nula o baja toxicidad (Barbosa y col., 2020). Una alternativa a este inconveniente es la síntesis de bioMOFs que utilizan como ligando moléculas bioactivas que incluyen aminoácidos, péptidos, proteínas, bases nucleicas, ácidos carboxílicos, ácidos

fosfónicos o ingredientes farmacéuticos activos como moléculas con poder antibiótico, anti-inflamatorio y hasta antioxidante (Barbosa y col., 2020).

Por otro lado, la actividad antimicrobiana de los MOFs ha sido generalmente atribuida al lixiviado de los iones metálicos (Cu^{+2} , Ca^{+2} , $\text{Fe}^{+2,+3}$, Zn^{+2} y Ag^{+}) que lo componen debido a su capacidad de unirse a la pared celular microbiana e inhibir enzimas (**Figura 3**), causando su ruptura (Bhardwaj y col., 2018). Otra posible hipótesis, es que su poder biocida se debe al gran espacio interior de su estructura química, haciendo posible que cause daño y destruya la pared celular microbiana (Wyszogrodzka y col., 2016).

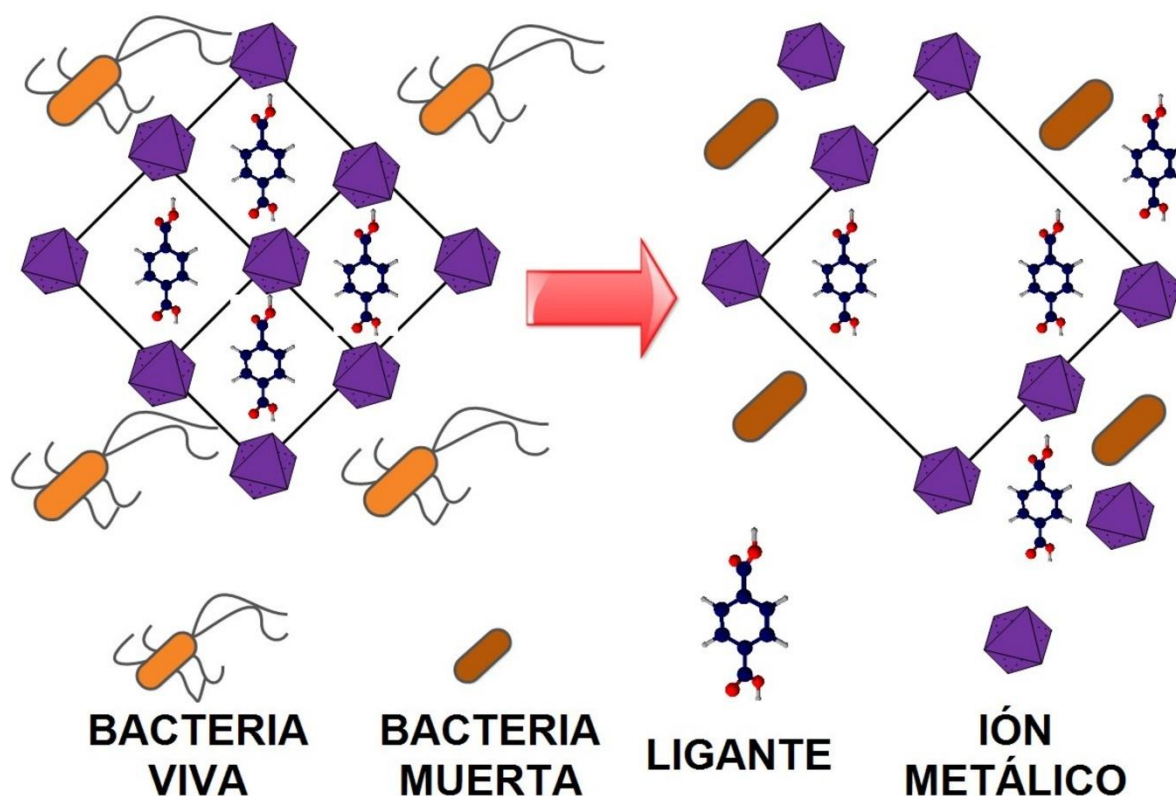


Figura 3. Actividad antimicrobiana de MOFs.

La química intrínseca de los metales está involucrada con el tipo de daño que pueden ocasionar a la pared microbiana. Así la toxicidad de los metales depende

de su habilidad para actuar como ácidos de Lewis (donador de pares electrónicos) con proteínas con roles específicos, también se debe a su capacidad para participar en reacciones de óxido-reducción, este tipo de metales actúan como cofactores de enzimas involucradas en diferentes procesos biológicos vitales como la respiración. Finalmente, la especiación del metal, es decir, las diversas formas (cationes u oxianiones) y estados de oxidación en las que pueden estar presente, afecta su reactividad, toxicidad y solubilidad (Lemire y col., 2013).

Se ha reportado que los MOFs basados en Ag^+ y Cu^{+2} han presentado actividad antimicrobiana contra grupos de bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Pseudomona aeroginosa* (Bhardwaj y col., 2018). La actividad biocida de la plata se ha atribuido a que los iones Ag^+ interactúan con los grupos tioles de las proteínas de la bacteria, afectando la replicación de su Ácido DesoxiRibonucleico (ADN) lo que inhibe su crecimiento celular (Karimi Alavijeh y col., 2018). El zinc es otro metal empleado con propiedades bactericidas, existente en trazas en el organismo e involucrado en los procesos de curación de heridas y con propiedades anti-inflamatorias. Así, el MOF ZIF-8 a base de Zn ha sido empleado en reparación de hueso y ha presentado actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus epidermis* y *Staphylococcus aureus*; este MOF es muy activo en un pH ácido de 6, mientras que a un pH=7 o superior no presenta actividad biocida. Finalmente, el cobalto ha presentado también actividad antimicrobiana ya que los sitios activos del cobalto tienen la capacidad de epoxidar los lípidos de la pared celular microbiana y con ello causa la ruptura de la membrana celular (Karimi Alavijeh y col., 2018).

El uso de MOFs en aplicaciones biomédicas se ha restringido como vehículos para liberación controlada de fármacos, enzimas o proteínas; como sensores en bioimagen para el seguimiento en tiempo real de materiales empleados como vehículos para liberación controlada de fármacos en el organismo y como sensores biológicos de oxígeno, glucosa o biomoléculas de interés (Banerjee y col., 2020; Keskin y Kizilel, 2011; McKinlay y col., 2010).

HIDROGELES REFORZADOS CON MOFS PARA APLICACIONES BIOMÉDICAS

Una de las principales limitantes de la aplicación de los hidrogeles en el área biomédica son sus propiedades mecánicas en aplicaciones que requieren carga y su fácil manejo. Por lo que, es necesario reforzar la red hidrofílica para mejorar sus propiedades mecánicas mediante micro y nano “fillers”. Estos “fillers” o rellenos pueden consistir en moléculas orgánicas o partículas inorgánicas, las cuales, además de mejorar las propiedades mecánicas también pueden aportar nuevas funcionalidades al hidrogel (Liu y col., 2019). Aunado a esto, la incorporación de este tipo de materiales a la red del hidrogel mejora significativamente su estabilidad estructural debido a las múltiples interacciones (puente de hidrógeno, interacciones de van der Waals e interacciones electrostáticas) entre la superficie polar de los “fillers” y los grupos hidrofílicos de la matriz polimérica. Por ello, la incorporación de partículas con superficies polarizadas es una búsqueda constante en este tipo de materiales.

Algunos ejemplos de estos materiales compuestos consisten en reforzar la matriz polimérica del hidrogel con gelatina (Rodríguez-Rodríguez y col., 2020), quitosano (Huang y col., 2005), colágeno (Tylingo y col., 2016), alcohol poli-vinílico (Bonakdar y col., 2010) y redes interpenetradas de poliuretano (Claudio-Rizo y col., 2020b), entre otros. En el caso de la incorporación de partículas inorgánicas se encuentra principalmente el uso de hidroxiapatita (Peter y col., 2010b), biovidrios (Peter y col., 2010a), partículas cerámica como wollastonita y SiO₂ (Wu y Sailor, 2009; Yu y col., 2018), óxidos metálicos de zinc, titanio y cobre (Wahid y col., 2017); y materiales a base de carbono (Ege y col., 2017).

Un buen candidato para usarse como “filler” de hidrogeles son las estructuras organometálicas conocidas como MOF. Su principal ventaja es la superficie altamente polarizada que le otorgan los grupos carboxílicos o imidazol, además, al estar formados por centros metálicos (cationes), estos pueden actuar como

aglutinantes en polímeros hidrofílicos en hidrogeles (Liu y col., 2019). La **Figura 4**, esquematiza la forma en que la red tridimensional puede ser utilizada para la dispersión del MOF en la matriz del hidrogel. Con esto se resuelven dos problemáticas: la primera es que se disminuye la tendencia del MOF a descomponerse en medios hidrofílicos (Howarth y col., 2016), la segunda es que al interactuar con los componentes del hidrogel se incrementa su resistencia mecánica debido a la rigidez estructural del MOF mejorando su estabilidad y haciéndolos sumamente atractivos para aplicaciones biológicas, las cuales generalmente requieren materiales con alta porosidad, buena retención de agua y citocompatibilidad (Howarth y col., 2016).

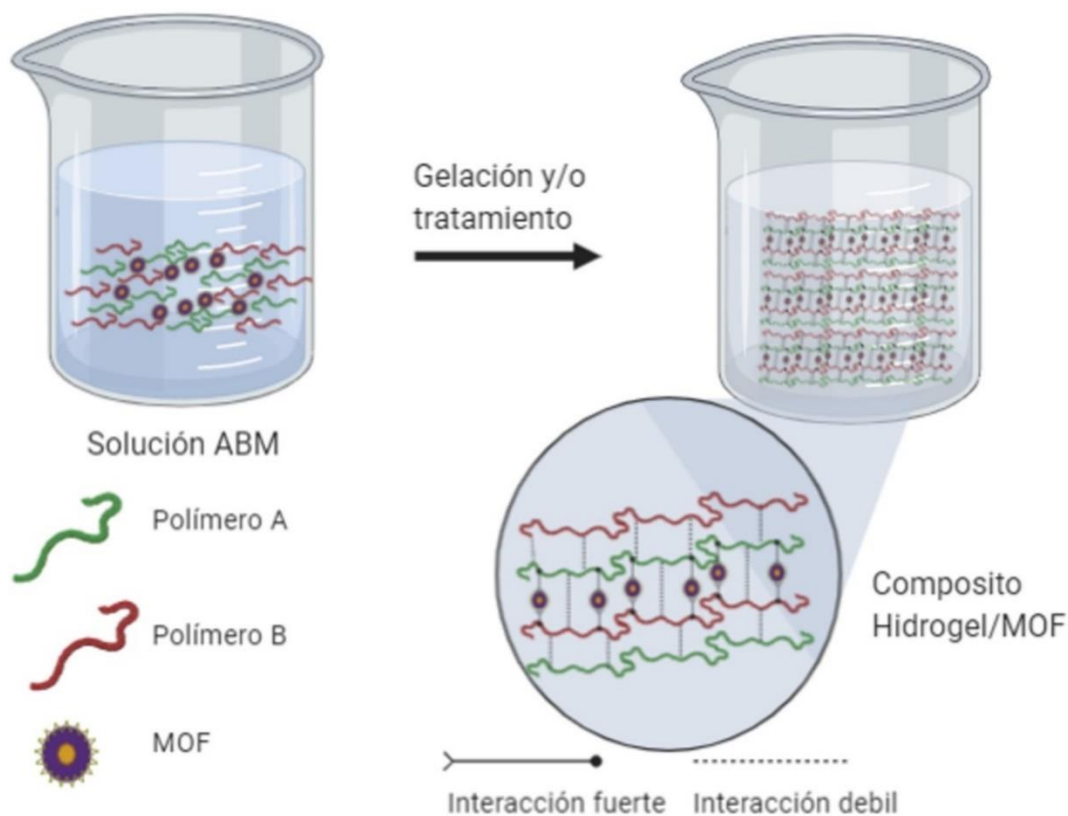


Figura 4. Esquema general para la obtención de materiales compuestos hidrogel/MOF.

De acuerdo con Wang y col. (2019) la obtención de materiales compuestos de MOF-hidrogeles puede resumirse en dos rutas: (a) el método de mezclado directo y (b) síntesis in situ del MOF. En el primer caso, antes de que el hidrogel empiece a gelificar se adicionan los cristales del MOF, de esta manera, puede considerarse al MOF como la fase dispersa, mientras que el líquido precursor o sol, es la fase continua. La formación de la estructura 3D del hidrogel atrapa en su matriz los cristales del MOF dando origen a los materiales compuestos (Wang y col., 2019). Por otro lado, en el método de síntesis in situ, se prepara el MOF utilizando los poros del hidrogel. En este método, los cristales de la estructura organometálica crecen dentro de los poros de la matriz polimérica adicionando el precursor metálico y el entrecruzante orgánico (Wang y col., 2019).

La aplicación de compósitos en estado hidrogeles reforzados con MOFs para aplicaciones biomédicas es reciente, por lo que sólo existe algunos ejemplos de estos compósitos usados como bio-sensores, para la liberación controlada de fármacos, materiales antimicrobianos, e ingeniería de tejido: piel y hueso (**Figura 5**). La **Tabla 2** resume algunos trabajos de estos materiales con aplicación en el área biomédica; en ella puede apreciarse el tipo de MOF utilizado, la matriz polimérica y la aplicación biológica a la que fue enfocada.

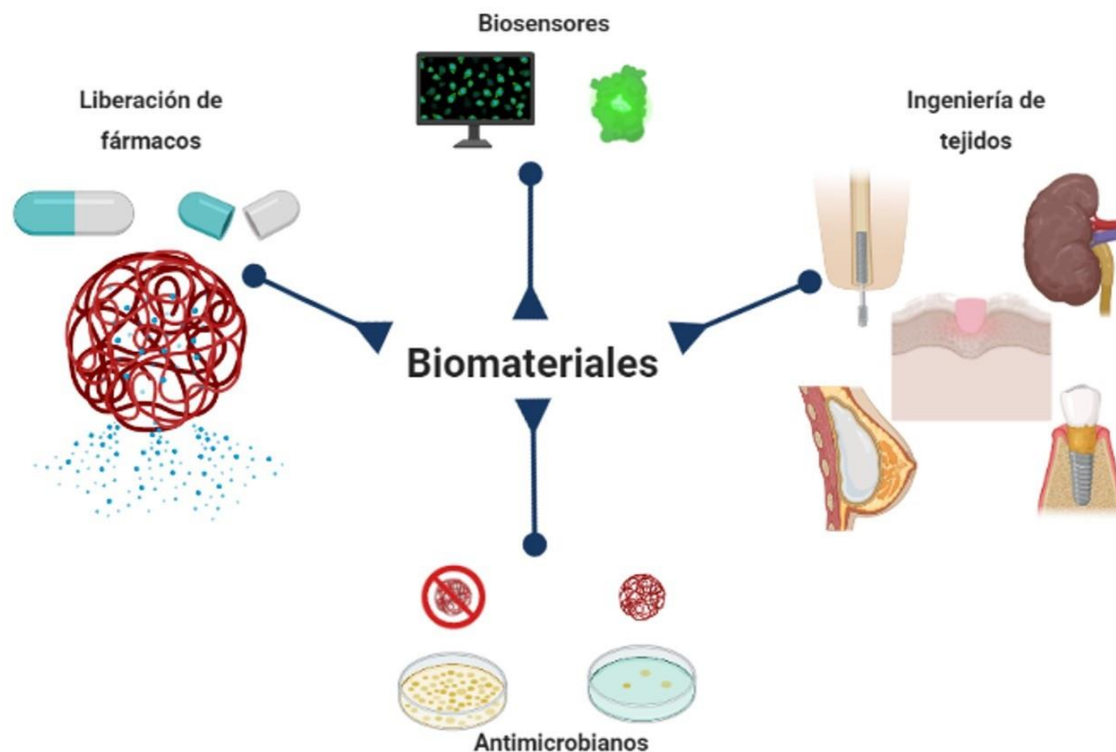


Figura 5. Principales aplicaciones biomédicas de los compósitos hidrogel/MOF

Tabla 2. Resumen de los compósitos hidrogel/MOF (Wang y col., 2019).

Aplicación	MOF /// Matriz	Ref.
Biosensores	UiO-66-NH ₂ /// Agarosa	(Gao y col., 2018)
	[Eu ₂ (BPDC)(BDC) ₂ (H ₂ O) ₂] _n /// Alginato	(Lian y Yan, 2019)
Liberación de fármacos	IRMOF-3 /// PLGA-PEG-PLGA	(Tan y col., 2020)
	MOF-5 /// CMC	(Javanbakht y col., 2020)
	rho-ZMOFs /// HEMA/DHPMA/VP/EGDMA	(Ananthoji y col., 2011)
	ZIF-8 /// Pluronic-127	(Zhang y col., 2020)
	UiO-68 /// Poliacrilamida/ADN	(Chen y col., 2018)

Materiales antimicrobianos	Cu-MOF, Zn-MOF, Co-MOF /// PEGDA	(Gwon y col., 2020)
	AGMNA /// HEMA	(Rossos y col., 2020)
	Ag ₂ [HBTC][im] /// PLA	(Siqi Zhang y col., 2020)
Apósitos de piel	HKUST-1 /// PPCN	(Xiao y col., 2017)
	Zn-vitamina, Cu-vitamina /// Alginato	(Y. Yu y col., 2018)
	ZIF-8 /// Quitosano/PEG	(Mazloom-Jalali y col., 2020)
	PBNPs /// GTAC/quitosano y GMA/quitosano	(Han y col., 2020)
	ZIF-8 /// PVA/imidazol	(Yao y col., 2020)
Tejido óseo	ZIF-8 /// Celulosa/Hidroxiapatita	(Sarkar y col., 2019)

De suma importancia es detectar sustancias o moléculas en fluidos biológicos, ya que estos se pueden relacionar con reacciones alérgicas o fallas en los diversos procesos metabólicos. Por este motivo, hidrogeles reticulados con cationes metálicos dentro de estructuras porosas de MOFs se han empleado como biomarcadores y sensores, como es el caso del trabajo reportado por Lian y Yan (2019) donde obtuvieron MOFs con europio como metal central ($[Eu_2(BPDC)(BDC)_2(H_2O)_2]_n$) en hidrogeles de alginato de sodio reticulado en una solución de hierro para el diagnóstico de anafilaxia por penicilina. Estos materiales presentaron alta sensibilidad para la β -lactamasa al detectarla en suero utilizando luminiscencia. Otro ejemplo de estos materiales aplicados en determinación clínica, es presentado por Gao y col. (2018) quienes utilizaron un hidrogel de agarosa para inmovilizar el MOF (RhB@UiO-66-NH₂) permitiendo obtener una plataforma de detección más sólida. Con lo anterior, la detección de fosfatos pudiera lograrse sumergiendo el compuesto en suero humano, observando el cambio de color de forma visual.

En el caso de la liberación controlada de fármacos en el trabajo propuesto por Tan y col. (2020) se obtuvo un nanocompósito inyectable donde el MOF cargado con Doxorrubicina y Celecoxib se integró en hidrogeles termo-sensibles a base de PLA-PEG-PLGA. Dichos compósitos inyectables presentaron excelentes propiedades biológicas en términos de sensibilidad a pH, eficiencia antitumoral, lo que perfila a estos materiales como un vehículo prometedor para el tratamiento de cáncer oral. Dentro de esta misma aplicación se encuentra el nanocompósito obtenido por Javanbakht y col. (2020) en el cual se encapsuló un fármaco anticanceroso (5-fluorouracil) en un MOF basado en zinc (MOF-5) utilizando carboximetil celulosa para proteger y transportar el material a través del tracto digestivo. El uso de esta matriz polimérica sensible al pH permitió una alta dosificación del fármaco durante un periodo de tiempo prolongado haciendo estos materiales excelentes candidatos para sistemas de liberación controlada de fármacos antitumorales. Por otro lado, Zhang y col. (2020) utilizaron Pluronic-127 como matriz de un hidrogel inyectable, sensible al pH y la temperatura, este hidrogel fue cargado con ZIF-8 el cual, a su vez, tenía encapsulado insulina y glucosa oxidasa. Los materiales obtenidos presentaron respuesta a la glucosa permitiendo la liberación autorregulada de insulina, lo que los hace buenos candidatos en el tratamiento de la diabetes tipo I. Dentro de los fármacos que se han estudiado para su liberación controlada se incluyen fármacos antitumorales y anti-inflamatorios (Chen y col., 2018; Tan y col., 2020), hormonas como la insulina (Zhang y col., 2020), agentes anti-arrítmicos (Ananthoji y col., 2011) y materiales antimicrobianos.

Otra de las áreas crecientes en la parte médica, es la elaboración de materiales que inhiban la proliferación bacteriana frenando el desarrollo de riesgos importantes para la salud. En ese sentido Gwon y col. (2020) elaboraron compósitos utilizando MOFs con diferentes centros metálicos (Cu, Co y Zn); incorporándolos en hidrogeles a base de polietilenglicol diacrilado utilizando fotopolimerización con luz UV. Estos materiales fueron probados contra *E. coli* y *S. Aureus* (Bacterias Gram positivo y

Gram negativo respectivamente) resultando ser estables, y presentaron actividad antibacterial en los MOFs que contenían cobre y cobalto. Bacterias como *S. epidermidis* y *S. aureus* se asocian con la queratitis microbiana, por lo que Rossos y col. (2020) estudiaron la actividad microbiana de hidrogeles de hidroxietilmetacrilato cargados con el MOF AGMNA. Los clusters obtenidos presentaron mejores propiedades antimicrobianas, además, eliminaron las colonias de estas bacterias al contacto, lo que perfila a estos materiales como una buena opción para fabricar lentes de contacto libres de infecciones. Por otro lado, Siqi Zhang y col. (2020) sintetizaron un compuesto de fibras de ácido poli-láctico reforzado con un MOF de iones de plata ($\text{Ag}_2[\text{HBTC}][\text{im}]$) preparado por electrospinning. Dicho material presentó un amplio espectro de antibiosis con buenos rendimientos en la eliminación de bacterias Gram negativo y Gram positivo (inhibiciones del 95.00%). La lenta liberación de iones de Ag^+ del MOF, permite la destrucción del metabolismo energético al producir especies reactivas de oxígeno. Aunado a esto, realizaron pruebas cutáneas en ratas para determinar el efecto curativo antiinfeccioso in vivo, encontrando que estos materiales son excelentes candidatos para la ingeniería de tejidos, ya que, además de prevenir la infección por microorganismos aceleraron la tasa de curación en los roedores.

La ingeniería de tejidos tiene como principal objetivo reparar, trata o reemplazar tejidos y órganos dañados (Motealleh y Kehr, 2017), por lo que se buscan materiales capaces de imitar tanto la estructura del tejido, como sus propiedades biológicas; así como también, cumplir funciones de transporte de masa y propiedades físicas de la parte a sustituir o regenerar, considerando el comportamiento dinámico y estático de la misma (Sheffield y col., 2018).

La fabricación de apósitos para tratar o heridas o enfermedades de la piel es de vital importancia por lo que, aprovechando las propiedades antimicrobianas de los MOFs, estos se han incorporado en hidrogeles a base de biopolímero como apósitos de piel. Si bien, algunos biopolímeros cuentan con actividad antimicrobiana

(como es el caso del quitosano), está en realidad es baja. Han y col. (2020) estudiaron hidrogeles de quitosano modificado con amonio cuaternario y un doble enlace C=C, al cual se le adicionaron partículas de PBNPs para que actuaran como puntos de entrecruzamiento. Estos materiales presentaron excelentes propiedades foto-térmicas las cuales les permiten atrapar bacterias por atracción electrostática, cambiando el potencial de la membrana bacteriana, con esto, lograron la inhibición de la respiración de los microorganismos lo que se reflejó en porcentajes de mortalidad del 99.97% y 99.93% para *S. aureus* y *E. coli*.

Las heridas en piel pueden ser infectadas fácilmente por bacterias en el ambiente lo que podría no solo impedir el proceso de curación, sino que pudiera ocasionar complicaciones mortales, por este motivo se buscan apósitos para heridas que combinen las ventajas de la liberación controlada (propia de los hidrogeles) con las respuestas antimicrobianas de los MOFs. Buscando mejorar la cicatrización de heridas tisulares Yu y col. (2018) prepararon microfibras de hidrogeles de alginato con MOFs cargados con vitaminas de cobre y zinc para mejorar las propiedades antioxidantes y de antibiosis de los materiales compuestos. Estas microfibras de hidrogeles de alginato con iones de zinc y cobre promovieron la formación de nuevos vasos sanguíneos, lo que originó una aceleración significativa en el proceso de cicatrización, además de presentar menor inflamación e infección en comparación con los que no contenían estos iones.

No obstante, el utilizar iones de cobre para tratar heridas promoviendo la angiogénesis, expone a los pacientes a niveles potencialmente tóxicos de estos iones (especialmente cuando se usan sales y óxidos de este ion), lo que no siempre conduce a resultados deseados. Por este motivo, Xiao y col. (2017) utilizaron nanopartículas de un MOF con cobre (HKUST-1 NPs) incrustado dentro de un hidrogel termosensible de poli-(citrato de polietilenglicol-co-N-isopropilacrilamida) (PPCN) con la finalidad de disminuir la citotoxicidad y apoptosis de los iones de cobre. Al recubrir las nanopartículas del MOF con el hidrogel a base de citrato

(PPCN) no solo se disminuyeron los efectos adversos asociados a la liberación de estos iones, sino que, además, se incrementó la migración de las células dérmicas in vitro y el cierre de heridas in vivo mejoró significativamente.

Una subclase de MOF compuesto de iones metálicos de zinc y ligandos de 2-imidazol coordinados en la estructura es el ZIF-8, el cual fue utilizado por Yao y col. (2020) encapsulado en una membrana hidrogel a base de polivinilalcohol (PVA) para promover la cicatrización crónica de heridas. Estas membranas son omnifóbicas reduciendo la adhesión bacteriana y permitiendo la liberación controlada de iones de zinc para matar bacterias. Este MOF, también ha sido estudiado como material de refuerzo en hidrogeles de quitosano y polietilenglicol por Mazloom-Jalali y col. (2020) para sanar heridas de piel liberando cefalexina para disminuir la actividad bacteriana. Además de los buenos resultados contra *B. cerus*, *S. aureus* y *E. coli*, los hidrogeles con ZIF-8 presentaron alta viabilidad celular al probarlos con células de fibroblastos L929. Otra de las ventajas que encontraron es que al incrementar la carga de este MOF se mejoraba la resistencia a la tensión y el módulo de Young.

En el caso de la ingeniería de tejido óseo, son pocos los ejemplos que se encuentran del uso de estos materiales compuestos. Sarkar y col. (2019) estudiaron compósitos de hidrogeles de celulosa/hidroxiapatita con ZIF-8 cargado con dexometasona como sistema de administración local para aplicaciones en ortopedia que requieran carga. Los estudios celulares in vitro mostraron que el nanocompósito sintetizado liberó de manera sostenida el fármaco a lo largo de cuatro semanas, fue compatible con células MC3T3, permitió la diferenciación y acelera la proliferación celular. Aunado a esto, dicho compósito presentó una fuerza y módulos comparables al hueso esponjoso humano.

CONCLUSIONES

Los compósitos en estado hidrogel empleando como rellenos MOFs representan materiales biocompatibles, capaces de modular su biodegradabilidad y los procesos de señalización celular, cuentan además con propiedades mecánicas y antimicrobianas mejoradas con respecto a lo reportado en la literatura. Dichos compósitos pueden ser empleados en la encapsulación de moléculas con propiedades antibióticas, anti-inflamatorias y antioxidantes; la liberación controlada de estas moléculas puede evitar el crecimiento de bacterias y promover la sanación de heridas en piel o fracturas. Por lo que el estudio de estos compósitos representa un área de investigación prometedora en ingeniería de tejido, liberación de fármacos, materiales antimicrobianos y biosensores.

AGRADECIMIENTOS

DACM agradece el apoyo financiero otorgado por el Programa para el Desarrollo Profesional Docente (PRODEP) de la Secretaría de Educación Pública (SEP), con folio UACOAH-PTC-512.

REFERENCIAS

Akhtar, M. F., Hanif, M., & Ranjha, N. M. 2016. Methods of synthesis of hydrogels: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 24(5): 554–559.

Ananthoji, R., Eubank, J. F., Nouar, F., Mouttaki, H., Eddaoudi, M., & Harmon, J. P. 2011. Symbiosis of zeolite-like metal-organic frameworks (rho-ZMOF) and hydrogels: Composites for controlled drug release. *Journal of Materials Chemistry*. 21(26): 9587–9594.

Banerjee, S., Lollar, C. T., Xiao, Z., Fang, Y., & Zhou, H. C. 2020. Biomedical Integration of Metal–Organic Frameworks. *Trends in Chemistry*. 2(5): 467–479.

Barbosa, J. S., Figueira, F., Braga, S. S., & Almeida Paz, F. A. (2020). Metal-organic

frameworks for biomedical applications: The case of functional ligands. In M. Mouzafari (Ed), *Metal-Organic Frameworks for Biomedical Applications* (pp. 69–92). [En línea]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-816984-1.00005-6>

Batool, S. R., Nazeer, M. A., Ekinci, D., Sahin, A., & Kizilel, S. 2020. Multifunctional alginate-based hydrogel with reversible crosslinking for controlled therapeutics delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, 150: 315–325.

Bhardwaj, N., Pandey, S. K., Mehta, J., Bhardwaj, S. K., Kim, K. H., & Deep, A. 2018. Bioactive nano-metal-organic frameworks as antimicrobials against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Toxicology Research*, 7(5): 931–941.

Bonakdar, S., Emami, S. H., Shokrgozar, M. A., Farhadi, A., Ahmadi, S. A. H., & Amanzadeh, A. 2010. Preparation and characterization of polyvinyl alcohol hydrogels crosslinked by biodegradable polyurethane for tissue engineering of cartilage. *Materials Science and Engineering C*, 30(4): 636–643.

Bourke, S. L., Al-Khalili, M., Briggs, T., Michniak, B. B., Kohn, J., & Poole-Warren, L. A. 2003. A photo-crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogel growth factor release vehicle for wound healing applications. *AAPS PharmSci*, 5(4): 1–11.

Chen, J., Sheng, D., Ying, T., Zhao, H., Zhang, J., Li, Y., Xu, H., & Chen, S. 2021. MOFs-Based Nitric Oxide Therapy for Tendon Regeneration. *Nano-Micro Letters*, 13(1): 1–17.

Chen, W. H., Liao, W. C., Sohn, Y. S., Fadeev, M., Cecconello, A., Nechushtai, R., & Willner, I. 2018. Stimuli-Responsive Nucleic Acid-Based Polyacrylamide Hydrogel-Coated Metal–Organic Framework Nanoparticles for Controlled Drug Release. *Advanced Functional Materials*, 28(8): 1–9.

Claudio-Rizo, J. A., Cano Salazar, L. F., Flores-Guia, T. E., & Cabrera-Munguia, D. A. 2020a. Estructuras metal-orgánicas (MOFs) nanoestructuradas para la liberación controlada de fármacos. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria En Nanociencias y*

Nanotecnología, 14(26): 1e-29e.

Claudio-Rizo, J. A., González-Lara, I. A., Flores-Guía, T. E., Cano-Salazar, L. F., Cabrera-Munguía, D. A., & Becerra-Rodríguez, J. J. 2020b. Study of the polyacrylate interpenetration in a collagen-polyurethane matrix to prepare novel hydrogels for biomedical applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 156: 27–39.

Claudio-Rizo, J. A., Mendoza-Novelo, B., Delgado, J., Castellano, L. E., & Mata-Mata, J. L. 2016a. A new method for the preparation of biomedical hydrogels comprised of extracellular matrix and oligourethanes. *Biomedical Materials (Bristol)*, 11(3):035016.

Claudio-Rizo, J. A., Rangel-Argote, M., Muñoz-González, P. U., Castellano, L. E., Delgado, J., Gonzalez-García, G., Mata-Mata, J. L., & Mendoza-Novelo, B. 2016b. Improved properties of composite collagen hydrogels: Protected oligourethanes and silica particles as modulators. *Journal of Materials Chemistry B*, 4(40): 6497–6509.

Coradin, T., Giraud-Guille, M.-M., Helary, C., Livage, J., & Sanchez, C. 2002. A Novel Route to Collagen-Silica Biohybrids. *MRS Proceedings*, 726(200): Q5.2.

Ding, C., Tian, M., Feng, R., Dang, Y., & Zhang, M. 2020. Novel Self-Healing Hydrogel with Injectable, pH-Responsive, Strain-Sensitive, Promoting Wound-Healing, and Hemostatic Properties Based on Collagen and Chitosan. *ACS Biomaterials Science and Engineering*, 6(7): 3855–3867.

Ege, D., Kamali, A. R., & Boccaccini, A. R. 2017. Graphene Oxide/Polymer-Based Biomaterials. *Advanced Engineering Materials*, 19(12): 1700627.

Feng, M., Zhang, P., Zhou, H. C., & Sharma, V. K. 2018. Water-stable metal-organic frameworks for aqueous removal of heavy metals and radionuclides: A review. *Chemosphere*, 209: 783–800.

Gao, N., Huang, J., Wang, L., Feng, J., Huang, P., & Wu, F. 2018. Ratiometric fluorescence detection of phosphate in human serum with a metal-organic frameworks-based nanocomposite and its immobilized agarose hydrogels. *Applied Surface Science*, 459: 686–692.

Gwon, K., Han, I., Lee, S., Kim, Y., & Lee, D. N. 2020. A novel metal-organic frameworks based photo-crosslinked hydrogel system for efficient antibacterial applications. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 12(18):20234-20242.

Han, D., Li, Y., Liu, X., Li, B., Han, Y., Zheng, Y., Yeung, K. W. K., Li, C., Cui, Z., Liang, Y., Li, Z., Zhu, S., Wang, X., & Wu, S. 2020. Rapid Bacteria Trapping and Killing of Metal-Organic Frameworks Strengthened Photo-Responsive Hydrogel for Rapid Tissue Repair of Bacterial Infected Wounds. *Chemical Engineering Journal*, 396:125194.

Han, J., Zhou, Z., Yin, R., Yang, D., & Nie, J. 2010. Alginate-chitosan/hydroxyapatite polyelectrolyte complex porous scaffolds: Preparation and characterization. *International Journal of Biological Macromolecules*, 46(2): 199–205.

Horcajada, P., Chalati, T., Serre, C., Gillet, B., Sebrie, C., Baati, T., Eubank, J. F., Heurtaux, D., Clayette, P., Kreuz, C., Chang, J. S., Hwang, Y. K., Marsaud, V., Bories, P. N., Cynober, L., Gil, S., Férey, G., Couvreur, P., & Gref, R. 2010. Porous metal-organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging. *Nature Materials*, 9(2): 172–178.

Howarth, A. J., Liu, Y., Li, P., Li, Z., Wang, T. C., Hupp, J. T., & Farha, O. K. 2016. Chemical, thermal and mechanical stabilities of metal-organic frameworks. *Nature Reviews Materials*, 1(15018): 1–15.

Hu, W., Wang, Z., Xiao, Y., Zhang, S., & Wang, J. 2019. Advances in crosslinking strategies of biomedical hydrogels. *Biomaterials Science*. 7(3): 843–855.

Huang, Y., Onyeri, S., Siewe, M., Moshfeghian, A., & Madihally, S. V. 2005. In vitro

characterization of chitosan-gelatin scaffolds for tissue engineering. *Biomaterials*, 26(36):7616–7627.

Javanbakht, S., Hemmati, A., Namazi, H., & Heydari, A. 2020. Carboxymethylcellulose-coated 5-fluorouracil@MOF-5 nano-hybrid as a bio-nanocomposite carrier for the anticancer oral delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, 155: 876–882.

Karimi Alavijeh, R., Beheshti, S., Akhbari, K., & Morsali, A. 2018. Investigation of reasons for metal–organic framework’s antibacterial activities. *Polyhedron*, 156: 257–278.

Kopeček, J. 2007. Hydrogel biomaterials: A smart future? *Biomaterials*, 28(34): 5185–5192.

Lee, Y. J., Chang, Y. J., Lee, D. J., & Hsu, J. P. 2018. Water stable metal-organic framework as adsorbent from aqueous solution: A mini-review. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 93: 176–183.

Lemire, J. A., Harrison, J. J., & Turner, R. J. 2013. Antimicrobial activity of metals: Mechanisms, molecular targets and applications. *Nature Reviews Microbiology*, 11(6): 371–384.

Li, J., Wang, H., Yuan, X., Zhang, J., & Chew, J. W. 2020. Metal-organic framework membranes for wastewater treatment and water regeneration. *Coordination Chemistry Reviews*, 404: 213116.

Lian, X., & Yan, B. 2019. Diagnosis of penicillin allergy: a MOFs-based composite hydrogel for detecting β -lactamase in serum. *Chemical Communications*, 55(2): 241–244.

Liu, H., Peng, H., Xin, Y., & Zhang, J. 2019. Metal-organic frameworks: A universal strategy towards super-elastic hydrogels. *Polymer Chemistry*, 10(18): 2263–2272.

Maitra, J., & Shukla, V. K. 2014. Cross-linking in Hydrogels - A Review. *American Journal of Polymer Science*, 4(2): 25–31.

Mazloom-Jalali, A., Shariatinia, Z., Tamai, I. A., Pakzad, S. R., & Malakootikhah, J. 2020. Fabrication of chitosan–polyethylene glycol nanocomposite films containing ZIF-8 nanoparticles for application as wound dressing materials. *International Journal of Biological Macromolecules*, 153: 421–432.

McKinlay, A. C., Morris, R. E., Horcajada, P., Férey, G., Gref, R., Couvreur, P., & Serre, C. 2010. BioMOFs: Metal-organic frameworks for biological and medical applications. *Angewandte Chemie - International Edition*, 49(36): 6260–6266.

Motealleh, A., & Kehr, N. S. 2017. Nanocomposite Hydrogels and Their Applications in Tissue Engineering. *Advanced Healthcare Materials*, 6(1):1600938.

Nayak, A. K., & Das, B. (2018). Introduction to polymeric gels. In K. Pal, I. Barnejee (Eds) *Polymeric Gels*. Elsevier. [En línea]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-102179-8.00001-6>

Opt Veld, R. C., Walboomers, X. F., Jansen, J. A., & Wagener, F. A. D. T. G. 2020. Design Considerations for Hydrogel Wound Dressings: Strategic and Molecular Advances. *Tissue Engineering - Part B: Reviews*, 26(3): 230–248.

Pandey, A., Dhas, N., Deshmukh, P., Caro, C., Patil, P., Luisa García-Martín, M., Padya, B., Nikam, A., Mehta, T., & Mutalik, S. 2020. Heterogeneous surface architected metal-organic frameworks for cancer therapy, imaging, and biosensing: A state-of-the-art review. *Coordination Chemistry Reviews*, 409: 213212.

Peter, M., Binulal, N. S., Nair, S. V., Selvamurugan, N., Tamura, H., & Jayakumar, R. 2010a. Novel biodegradable chitosan-gelatin/nano-bioactive glass ceramic composite scaffolds for alveolar bone tissue engineering. *Chemical Engineering Journal*, 158(2): 353–361.

Peter, M., Ganesh, N., Selvamurugan, N., Nair, S. V., Furuike, T., Tamura, H., & Jayakumar, R. 2010b. Preparation and characterization of chitosan-gelatin/nanohydroxyapatite composite scaffolds for tissue engineering applications. *Carbohydrate Polymers*, 80(3): 687–694.

Ramirez, A., & Astudillo, L. R. De. 2016. Materiales polimeros de tipo hidrogeles : revisión sobre su caracterización mediante ftir , dsc , meb , met polymers materials type hydrogels : review of their characterization by FTIR , DSC , MEB , MET. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*, 36(2): 108–130.

Rodríguez-Rodríguez, R., Espinosa-Andrews, H., Velasquillo-Martínez, C., & García-Carvajal, Z. Y. 2020. Composite hydrogels based on gelatin, chitosan and polyvinyl alcohol to biomedical applications: a review. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 69(1): 1–20.

Rossos, A. K., Banti, C. N., Kalampounias, A., Papachristodoulou, C., Kordatos, K., Zoumpoulakis, P., Mavromoustakos, T., Kourkoumelis, N., & Hadjidakou, S. K. 2020. pHEMA@AGMNA-1: A novel material for the development of antibacterial contact lens. *Materials Science and Engineering C*, 111: 110770.

Safaei, M., Foroughi, M. M., Ebrahimpoor, N., Jahani, S., Omid, A., & Khatami, M. 2019. A review on metal-organic frameworks: Synthesis and applications. *TrAC - Trends in Analytical Chemistry*, 118: 401–425.

Sarkar, C., Chowdhuri, A. R., Garai, S., Chakraborty, J., & Sahu, S. K. 2019. Three-dimensional cellulose-hydroxyapatite nanocomposite enriched with dexamethasone loaded metal–organic framework: a local drug delivery system for bone tissue engineering. *Cellulose*, 26(12): 7253–7269.

Sheffield, C., Meyers, K., Johnson, E., & Rajachar, R. 2018. Application of Composite Hydrogels to Control Physical Properties in Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Gels*, 4(2): 51.

Singh, A., Sharma, P. K., Garg, V. K., & Garg, G. 2010. Hydrogels: A review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 4(2): 97–105.

Tabata, Y. 2009. Biomaterial technology for tissue engineering applications. *Journal of the Royal Society Interface*, 6:S311-S324.

Tan, G., Zhong, Y., Yang, L., Jiang, Y., Liu, J., & Ren, F. 2020. A multifunctional MOF-based nanohybrid as injectable implant platform for drug synergistic oral cancer therapy. *Chemical Engineering Journal*, 390: 124446.

Thakur, S., Sharma, B., Verma, A., Chaudhary, J., Tamulevicius, S., & Thakur, V. K. 2018. Recent progress in sodium alginate based sustainable hydrogels for environmental applications. *Journal of Cleaner Production*, 198: 143–159.

Tsou, T. L., Tang, S. T., Huang, Y. C., Wu, J. R., Young, J. J., & Wang, H. J. 2005. Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) wound dressing containing ciprofloxacin and its drug release studies. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 16(2): 95–100.

Tylingo, R., Gorczyca, G., Mania, S., Szweda, P., & Milewski, S. 2016. Preparation and characterization of porous scaffolds from chitosan-collagen-gelatin composite. *Reactive and Functional Polymers*, 103: 131–140.

Vedadghavami, A., Minooei, F., Mohammadi, M. H., Khetani, S., Rezaei Kollahchi, A., Mashayekhan, S., & Sanati-Nezhad, A. 2017. Manufacturing of hydrogel biomaterials with controlled mechanical properties for tissue engineering applications. *Acta Biomaterialia*, 62: 42–63.

Wahid, F., Zhong, C., Wang, H. S., Hu, X. H., & Chu, L. Q. 2017. Recent advances in antimicrobial hydrogels containing metal ions and metals/metal oxide nanoparticles. *Polymers*, 9(12): 636.

Wang, L., Xu, H., Gao, J., Yao, J., & Zhang, Q. 2019. Recent progress in metal-organic frameworks-based hydrogels and aerogels and their applications. *Coordination Chemistry Reviews*, 398: 213016.

Wu, J., & Sailor, M. J. 2009. Chitosan hydrogel-capped porous SiO₂ as a pH responsive nano-valve for triggered release of insulin. *Advanced Functional Materials*, 19(5): 733–741.

Wyszogrodzka, G., Marszałek, B., Gil, B., & Dorozyński, P. 2016. Metal-organic frameworks: Mechanisms of antibacterial action and potential applications. *Drug Discovery Today*, 21(6): 1009–1018.

Xiao, J., Chen, S., Yi, J., Zhang, H. F., & Ameer, G. A. 2017. A Cooperative Copper Metal–Organic Framework-Hydrogel System Improves Wound Healing in Diabetes. *Advanced Functional Materials*, 27(1): 1–10.

Yao, X., Zhu, G., Zhu, P., Ma, J., Chen, W., Liu, Z., & Kong, T. 2020. Omniphobic ZIF-8@Hydrogel Membrane by Microfluidic-Emulsion-Templating Method for Wound Healing. *Advanced Functional Materials*, 30(13): 1–9.

Yu, X., Zhao, T., Qi, Y., Luo, J., Fang, J., Yang, X., Liu, X., Xu, T., Yang, Q., Gou, Z., & Dai, X. 2018. In vitro Chondrocyte Responses in Mg-doped Wollastonite/Hydrogel Composite Scaffolds for Osteochondral Interface Regeneration. *Scientific Reports*, 8(1): 1–9.

Yu, Y., Chen, G., Guo, J., Liu, Y., Ren, J., Kong, T., & Zhao, Y. 2018. Vitamin metal-organic framework-laden microfibers from microfluidics for wound healing. *Materials Horizons*, 5(6): 1137–1142.

Zhang, C., Hong, S., Liu, M., Yu, W., Zhang, M., & Zhang, L. 2020. pH-sensitive MOF integrated with glucose oxidase for glucose-responsive insulin delivery. *Journal of Controlled Release*, 320: 159–167.

Zhang, Shu, Pei, X., Gao, H., Chen, S., & Wang, J. 2019. Metal-organic framework-based nanomaterials for biomedical applications. *Chinese Chemical Letters*. 31(5): 1060-1070.

Zhang, Siqi, Ye, J., Sun, Y., Kang, J., Liu, J., Wang, Y., Li, Y., Zhang, L., & Ning, G. 2020. Electrospun fibrous mat based on silver (I) metal-organic frameworks-poly(lactic acid) for bacterial killing and antibiotic-free wound dressing. *Chemical Engineering Journal*, 390: 124523.

Zhu, J. 2010. Bioactive modification of poly(ethylene glycol) hydrogels for tissue engineering. *Biomaterials*, 31(17): 4639–4656.