

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 194**

51 Int. Cl.:

B32B 9/04

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.09.2008** **PCT/US2008/077741**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2009** **WO09042802**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2008** **E 08833035 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018** **EP 2190662**

54 Título: **Entramados organometálicos comestibles y biocompatibles**

30 Prioridad:

25.09.2007 US 975089 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:

20.05.2019

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF
CALIFORNIA (100.0%)**

**1111 Franklin Street, 12th Floor
Oakland, CA 94607, US**

72 Inventor/es:

**YAGHI, OMAR M.;
LI, QIAOWEI;
FANG, QIANRONG y
EL-KADRI, OUSSAMA M.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 713 194 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Entramados organometálicos comestibles y biocompatibles

5 **Campo de la descripción**

La descripción se refiere en general a materiales que comprenden entramados organometálicos. La descripción también se refiere a materiales que son útiles para suministrar moléculas en un sistema biológico, así como sensores biológicos.

10

Antecedentes

Las entramados organometálicos existentes son tóxicos y carecen de biocompatibilidad.

15 El documento WO2006/125761 describe un método para producir un material de entramado organometálico poroso que contiene al menos dos compuestos orgánicos que están conectados coordinadamente a al menos un ion metálico.

20 El documento US2006/0252641 describe un material de almacenamiento de gas que contiene un entramado organometálico que incluye una pluralidad de agrupaciones metálicas y una pluralidad de ligandos conectores multidentados cargados que conectan agrupaciones metálicas adyacentes.

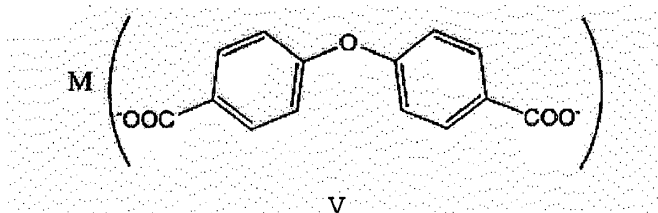
Compendio

25 La presente invención proporciona un entramado organometálico biocompatible ("bMOF" en sus siglas inglesas) que comprende:

30 una pluralidad de núcleos metálicos biocompatibles, comprendiendo cada núcleo metálico uno o más iones metálicos seleccionados entre Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zr^{4+} , Mn^{3+} , Fe^{3+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Cu^+ , y Zn^{2+} ; y
una pluralidad de ligandos conectores multidentados cargados biocompatibles que conectan núcleos metálicos adyacentes,
en donde los ligandos conectores multidentados comprenden aniones de compuestos parentales seleccionados entre ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido aldárico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido isocítrico, ácido aconítico y ácido propano-1,2,3-tricarboxílico;

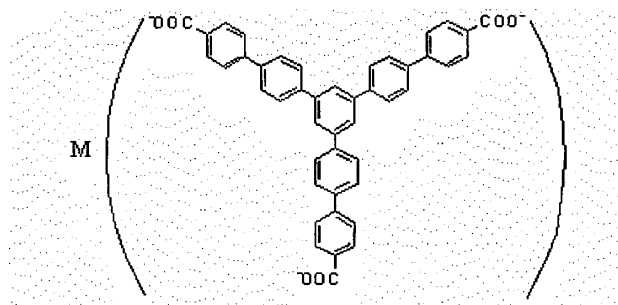
35

o alternativamente, el bMOF comprende unidades repetitivas que tienen una fórmula general:



40 en donde M es un ion metálico seleccionado entre Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zr^{4+} , Mn^{3+} , Fe^{3+} , Fe^{2+} , Pd^{2+} , Pd^+ , Pt^{2+} , Pt^+ , Cu^{2+} , Cu^+ , y Zn^{2+} ;

o alternativamente, el bMOF comprende unidades repetitivas que tienen una fórmula general:



45 en donde M es un ion metálico seleccionado entre Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zr^{4+} , Mn^{3+} , Fe^{3+} , Fe^{2+} , Pd^{2+} , Pd^+ , Pt^{2+} , Pt^+ , Cu^{2+} , Cu^+ , y Zn^{2+} .

La descripción proporciona entramados organometálicos biocompatibles porosos (bMOF) desarrollados a partir de materiales de partida no tóxicos. Tales materiales bMOF se pueden utilizar en el almacenamiento y administración de fármacos, agentes aromatizantes y secantes en alimentos, catálisis, ingeniería tisular, suplementos dietéticos, tecnología de separación.

La descripción proporciona rutas para el diseño y la síntesis de bMOF 1, 2 y 3D biológicamente útiles. Los bMOF 3D de la descripción son porosas y capaces de almacenar, dentro de los poros de la estructura, fármacos; biomoléculas absorbentes; utilizándose como un entramado para la ingeniería y los armazones tisulares; expansión dentro del tracto gastrointestinal para servir como un suplemento dietético; y similares.

Los materiales expuestos en la descripción se pueden adaptar como redes 2D o 3D dependiendo de los iones metálicos, los conectores orgánicos y las condiciones de reacción. Con la selección de los conectores orgánicos, que representan una parte integrante de la estructura, y las condiciones de reacción tales como la temperatura, el pH, los sistemas solventes, la proporción de reactivos y el tiempo de reacción, se puede lograr el entramado deseado.

La descripción también proporciona un entramado organometálico biocompatible (bMOF) que comprende: una pluralidad de núcleos metálicos biocompatibles, cada núcleo conectado a al menos otro núcleo; una pluralidad de ligandos conectores biocompatibles que conectan núcleos adyacentes, y una pluralidad de poros, en donde la pluralidad de núcleos enlazados define el poro. En un aspecto, la pluralidad de núcleos es diferente. En un aspecto, al menos dos de los núcleos son diferentes. En otro aspecto, la pluralidad de ligandos conectores es diferente. En otro aspecto más, el entramado poroso está funcionalizada para unir un analito o una especie huésped. En otro aspecto más de la descripción, los poros pueden ser de tamaño heterogéneo u homogéneo.

Los bMOF de la invención pueden comprender adicionalmente una especie huésped; La especie huésped puede aumentar la superficie de el MOF. La especie huésped puede ser un agente biológico (p. ej., una proteína, polipéptido, péptido, lípido, ácido nucleico o agente de molécula pequeña). El agente biológico puede ser un agente terapéutico o un agente de diagnóstico.

La invención también proporciona un suplemento dietético que comprende un bMOF de la invención. Tales bMOF son biocompatibles y se pueden utilizar para la administración de un fármaco u otro agente biológico o la adsorción de un agente biológico dentro del tracto gastrointestinal. El bMOF puede hacerse expandible mediante la absorción de una especie huésped dentro del tracto gastrointestinal o constituirse de tal manera que el entramado sea biodegradable durante un período de tiempo deseado, por ejemplo, proporcionando de ese modo el estímulo de estar saciado.

La descripción proporciona una composición de administración de fármacos que comprende un bMOF que tiene dentro de sus poros un fármaco, en donde el fármaco se administra al tracto intestinal (p. ej., un recubrimiento entérico).

En otro aspecto más, se proporciona un aditivo alimentario que comprende un bMOF de la descripción.

Descripción de los dibujos

La **Figura 1** muestra la caracterización de una MOF de la invención.

La **Figura 2** muestra la caracterización de una MOF de la invención.

La **Figura 3A-B** muestra una estructura bMOF (MgBDC-1) de la descripción. (A) Agrupación binuclear en MgBDC-1, que incluye Magnesio; Oxígeno; y átomos de Carbono. (B) Vista 3D de MgBDC-1.

La **Figura 4A-B** muestra una estructura bMOF (MgDHBDC-1) de la descripción (A) Agrupación hexanuclear en MgDHBDC-1, que incluye magnesio; Oxígeno; y átomos de Carbono. (B) Vista 3D de MgDHBDC-1.

La **Figura 5** muestra una estructura MgOBA-1 de la invención que incluye Magnesio; Oxígeno; y átomos de Carbono.

La **Figura 6A-B** muestra una estructura bMOF de la descripción (MgBTC-1). (A) muestra una agrupación binuclear de MgBTC-1 que incluye Magnesio; Oxígeno; y Carbono. (B) muestra que los enlaces Trigonaes se representan como triángulos oscuros, mientras que los triángulos de color gris claro representan SBU inorgánicas. Los espacios vacíos se ilustran como esferas.

La **Figura 7** muestra una estructura bMOF (MgBTB-1) de la descripción. Una SBU inorgánica octaédrica y las conexiones tritópicas forman una estructura de capa 2D.

La **Figura 8A-B** muestra una estructura bMOF de la descripción (MgBTB-2). (A) Unidades de construcción fundamentales de MgBTB-2, que incluyen Magnesio; Oxígeno; Carbono; y Nitrógeno. (B) Las conexiones trigonaes se representan como triángulos, mientras que los cubos representan SBU inorgánicas. Los espacios vacíos se ilustran como esferas.

La **Figura 9A-B** muestra un bMOF de la descripción (MgBTB-3). (A) Unidades de construcción fundamentales de MgBTB-3, que incluyen Magnesio; Oxígeno; Carbono; y Nitrógeno. (B) Las SBU inorgánicas se

representan como cuadrados. Los espacios vacíos se ilustran como esferas.

La **Figura 10** muestra un bMOF de la descripción (MgBTB-4). La estructura consta de dos tipos de SBU inorgánicas (triángulos claros y oscuros y octaedros) y enlaces trigonales. Los espacios vacíos se ilustran como esferas.

- 5 La **Figura 11A-B** muestra aún otra bMOF de la invención (MgBBC-1). Agrupación trinuclear de MgBBC-1 que incluye Magnesio; Oxígeno; y Carbono. (B) muestra un modelo de relleno de espacio de la estructura 2D.

Descripción detallada

- 10 Como se emplea en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "un entramado" incluye una pluralidad de dichas estructuras y la referencia a "la composición" incluye una referencia a una o más composiciones, etcétera.

- 15 Además, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. De manera similar, "comprenden", "comprende", "que comprende", "incluyen", "incluye" y "que incluye" son intercambiables y no se pretende que sean limitantes.

- 20 Se debe entender adicionalmente que cuando las descripciones de varias realizaciones utilizan el término "que comprende", los expertos en la técnica entenderían que en algunos casos específicos, una realización se puede describir alternativamente utilizando la expresión "que consiste esencialmente en" o "que consiste en".

- 25 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria se pueden usar en la práctica de los métodos y composiciones descritos, los métodos, dispositivos y materiales ilustrativos se describen en la presente memoria.

- 30 No se ha informado sobre el uso de MOF que comprenden la utilización de componentes no tóxicos como material de almacenamiento y administración de medicamentos, ni la síntesis de MOF biológicamente no tóxicas. Una ventaja de los MOF de la descripción en comparación con los MOF anteriores es la naturaleza no tóxica de la composición. Además, los MOF son altamente estables con o sin la presencia de una molécula huésped dentro de los poros de la estructura.

- 35 Como se emplea en la presente memoria, una "agrupación" se refiere a una unidad o a las unidades repetitivas que se encuentran en un entramado. Tal entramado puede comprender una agrupación repetitiva homogénea o una estructura de agrupación repetitiva heterogénea. Una agrupación comprende un metal de transición y un radical conector (algunas veces denominado ligando conector). Una pluralidad de agrupaciones conectadas entre sí define un entramado.

- 40 Un "radical conector" se refiere a un compuesto monodentado, bidentado o multidentado que se une a un metal biocompatible o una pluralidad de metales biocompatibles, respectivamente. Como se emplea en la presente memoria, "ligando conector" o "radical conector" se refieren a una especie química (que incluye iones y moléculas neutras) que coordina dos o más metales y la definición de regiones o canales vacíos en la estructura que se produce. El ligando conector de la descripción es una molécula no tóxica. Los ejemplos de un ligando conector útil en los métodos y composiciones de la descripción incluyen ácido cítrico, ácido málico y ácido tartárico.

- 50 El término "alquilo" se refiere a una cadena de átomos de carbono monovalente saturada, que puede estar opcionalmente ramificada; el término "cicloalquilo" se refiere a una cadena de átomos de carbono monovalente, una parte de la cual forma un anillo; el término "alquenilo" se refiere a una cadena de átomos de carbono monovalente insaturada que incluye al menos un doble enlace, que puede estar opcionalmente ramificada; el término "cicloalquenilo" se refiere a una cadena de átomos de carbono monovalente insaturada, una parte de la cual forma un anillo; el término "heterociclilo" se refiere a una cadena monovalente de carbono y heteroátomos, en donde los heteroátomos se seleccionan entre nitrógeno, oxígeno y azufre, una parte de la cual, que incluye al menos un heteroátomo, forma un anillo; el término "arilo" se refiere a un anillo aromático de átomos de carbono mono- o policíclico, tal como fenilo, naftilo y similares; y el término "heteroarilo" se refiere a un anillo de átomos de carbono aromático mono- o policíclico y al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, tal como piridinilo, pirimidinilo, indolilo, benzoxazolilo y similares. Se debe entender que cada uno de alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo y heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con grupos seleccionados independientemente tales como alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, ácido carboxílico y derivados de los mismos, incluyendo ésteres, amidas y nitrilos, hidroxi, alcoxi, aciloxi, amino, alquilo y dialquilamino, acilamino, tio, y similares, y combinaciones de los mismos. Se debe entender adicionalmente que cada uno de arilo y heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, tales como halo, hidroxi, amino, alquilo o dialquilamino, alcoxi, alquilsulfonilo, ciano, nitro y similares.

La descripción también proporciona un entramado organometálico biocompatible (bMOF) que comprende una pluralidad homogénea o heterogénea de agrupaciones, en la que las agrupaciones forman un entramado.

Un "entramado", como se emplea en la presente memoria, se refiere a un entramado de agrupaciones repetitivas que tienen una estructura 2D o 3D.

Una especie química no tóxica se refiere a una sustancia química que cuando se pone en contacto con un organismo biológico no tiene o tiene un efecto directo limitado sobre la apoptosis o la muerte de las células. Tales materiales también se pueden denominar biológicamente seguros, biológicamente inertes y biocompatibles.

Como se emplea en la presente memoria, "ligando no conector" significa una especie química que está coordinada a un metal pero no actúa como un conector.

Como se emplea en la presente memoria, "huésped" significa cualquier especie química que reside dentro de las regiones vacías de un sólido de entramado abierto que no se considera integrante del entramado. Los ejemplos incluyen: moléculas del disolvente que llenan las regiones vacías durante el procedimiento de síntesis, otras moléculas que se intercambian por el disolvente, por ejemplo durante la inmersión (por difusión) o después de la evacuación de las moléculas del disolvente, por ejemplo los gases en un experimento de sorción. Una especie huésped puede ser un fármaco, agente terapéutico o agente de diagnóstico que debe ser "portado" por el entramado de la descripción. Una especie química se utiliza en la presente memoria para incluir péptidos, polipéptidos, moléculas de ácido nucleico y ácidos grasos. Típicamente, un fármaco comprenderá una molécula orgánica pequeña capaz de llenar o llenar parcialmente un vacío de un entramado.

En otro aspecto más de la descripción, el entramado se puede utilizar como un almacén para la ingeniería tisular, en donde el entramado puede ser infiltrado por células o material de matriz extracelular (p. ej., colágeno, elastina y similares) de modo que soporte el crecimiento celular. Puesto que el entramado es biocompatible, las células pueden crecer y proliferar en el entramado.

Como se emplea en la presente memoria, "especie de equilibrio de carga" significa una especie huésped cargada que equilibra la carga del entramado. Muy a menudo esta especie está fuertemente unida al entramado, es decir, a través de enlaces de hidrógeno. Después de la evacuación, se puede descomponer para dejar una especie cargada más pequeña, o intercambiarse por una especie cargada de manera equivalente, pero por lo general no se puede eliminar del poro de un entramado organometálico sin que se derrumbe.

Como se emplea en la presente memoria, "agente de relleno de espacio" significa una especie huésped que llena las regiones vacías de un entramado abierto durante la síntesis. Los materiales que muestran una porosidad permanente permanecen intactos después de la eliminación del agente de relleno de espacio mediante calentamiento y/o evacuación. Los ejemplos incluyen: moléculas disolventes o especies de equilibrio de carga molecular. Estas últimas se pueden descomponer al calentarlas, de modo que sus productos gaseosos se evacúan fácilmente y una especie de equilibrio de carga más pequeña permanece en el poro (es decir, protones). A veces, los agentes de relleno de espacio se denominan agentes de molde.

Como se emplea en la presente memoria, "sitio de metal accesible" significa un sitio en una agrupación metálica y, en particular, una posición adyacente a un metal en una agrupación metálica disponible para un radical químico tal como un ligando de unión.

Como se emplea en la presente memoria, "sitio de metal abierto" significa un sitio en una agrupación metálica y, en particular, una posición adyacente a un metal en una agrupación metálica de la que se ha eliminado un ligando u otro radical químico, lo que hace que la agrupación metálica sea reactiva para la adsorción de una especie química que tiene una densidad de electrones disponible para unirse a la agrupación metálica y, en particular, un metal en la agrupación metálica.

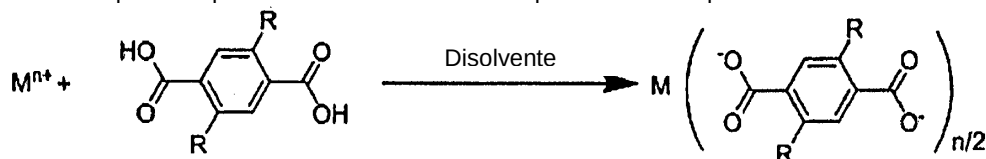
Como se emplea en la presente memoria, "agrupación metálica" significa cualquier radical que contenga metal presente en un bMOF de la descripción. Esta definición abarca de átomos metálicos individuales o iones metálicos a grupos de metales o iones metálicos que opcionalmente incluyen ligandos o grupos unidos covalentemente.

En un aspecto de la descripción, se proporciona un vehículo para la administración de un agente biológico a un organismo que comprende un bMOF. El bMOF del aspecto incluye una pluralidad de agrupaciones metálicas y una pluralidad de ligandos conectores no tóxicos multidentados cargados que conectan agrupaciones metálicas adyacentes. Cada agrupación metálica incluye uno o más iones metálicos y al menos un sitio de metal abierto. Ventajosamente, el bMOF incluye uno o más sitios para capturar/unirse a una molécula que debe ser administrada a un organismo (p. ej., un mamífero, incluido un ser humano). En este aspecto de la descripción, los uno o más sitios incluyen el al menos un sitio de metal abierto. Los agentes biológicos que se pueden capturar/almacenar en los entramados de la descripción incluyen cualquier molécula biológica capaz de ajustarse dentro de un poro y que

comprenda la densidad de electrones disponible para la unión a uno o más sitios. Tal densidad electrónica incluye moléculas que tienen enlaces múltiples entre dos átomos contenidos en ellas o moléculas que tienen un par solitario de electrones.

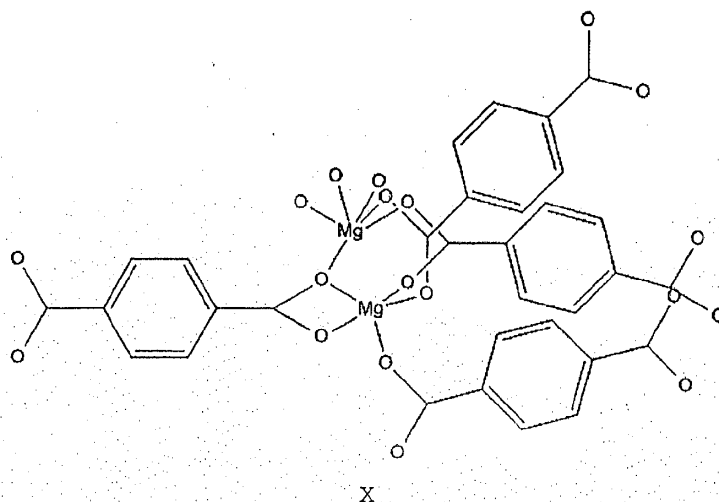
- 5 Las entramados organometálicos utilizadas en las realizaciones de la descripción incluyen una pluralidad de poros para la adsorción de una molécula biológica. En una variación, la pluralidad de poros tiene una distribución de tamaño unimodal. En otra variación, la pluralidad de poros tiene una distribución de tamaño multimodal (p. ej., bimodal).
- 10 Los entramados organometálicos de la descripción comprenden adicionalmente de manera opcional agentes de relleno de espacio, especies químicas adsorbidas, especies huésped y combinaciones de los mismos. En algunas variaciones de la descripción, los agentes de relleno del espacio, las especies químicas adsorbidas y las especies huésped aumentan el área de la superficie del entramado organometálico. Los agentes de relleno de espacio adecuados incluyen, por ejemplo, un componente seleccionado del grupo que consiste en:
- 15 (i) alquil aminas y sus correspondientes sales de alquil amonio, que contienen grupos alifáticos lineales, ramificados o cíclicos, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono;
- (ii) arilaminas y sus correspondientes sales de arilamonio que tienen de 1 a 5 anillos de fenilo;
- 20 (iii) sales de alquilfosfonio, que contienen grupos alifáticos lineales, ramificados o cíclicos, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono;
- (iv) sales de arilfosfonio, que tienen de 1 a 5 anillos de fenilo;
- (v) ácidos alquílicos orgánicos y sus sales correspondientes, que contienen grupos alifáticos lineales, ramificados o cíclicos, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono;
- 25 (vi) ácidos arílicos orgánicos y sus sales correspondientes, que tienen de 1 a 5 anillos de fenilo;
- (vii) alcoholes alifáticos, que contienen grupos alifáticos lineales, ramificados o cíclicos, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono;
- (viii) alcoholes arílicos que tienen de 1 a 5 anillos de fenilo;
- 30 (a) aniones inorgánicos del grupo que consiste en sulfato, nitrato, nitrito, sulfito, bisulfito, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, difosfato, trifosfato, fosfito, cloruro, clorato, bromuro, bromato, bromato, yoduro, yodo, carbonato, bicarbonato, O_2^- , difosfato, sulfuro, hidrogenosulfato, selenuro, selenato, hidrogenoselenato, telururo, telurato, hidrogenotelurato, nitruro, fosfuro, arseniuro, arsenato, hidrogenoarseniato, dihidrogenoarseniato, antimonuro, antimonato, hidrogenoantimonato, dihidrogenoantimonato, fluoruro, boruro, borato, hidrogenoborato, perclorato, clorito, hipoclorito, perbromato, bromito, hipobromito, peryodato, yodito, hipoyodito y los correspondientes ácidos y sales de dichos aniones inorgánicos;
- 35 (b) amoníaco, dióxido de carbono, metano, oxígeno, argón, nitrógeno, etileno, hexano, benceno, tolueno, xileno, clorobenceno, nitrobenceno, naftaleno, tiofeno, piridina, acetona, 1,2-dicloroetano, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, etanolamina, trietilamina, ácido trifluorometilsulfónico, N,N-dimetilformamida, N,N-diethylformamida, dimetilsulfóxido, cloroformo, bromoformo, dibromometano, yodoformo, diyodometano, disolventes orgánicos halogenados, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona, amidas disolventes, metilpiridina, dimetilpiridina, dietiléter y mezclas de los mismos. Los ejemplos de especies químicas adsorbidas incluyen amoníaco, dióxido de carbono, monóxido de carbono, hidrógeno, aminas, metano, oxígeno, argón, nitrógeno, argón, colorantes orgánicos, moléculas orgánicas policíclicas, saborizantes, agentes terapéuticos de molécula pequeña y agentes diagnósticos y combinaciones de los mismos. Los
- 45 ejemplos de especies huésped son moléculas orgánicas con un peso molecular inferior a aproximadamente 100 g/mol, moléculas orgánicas con un peso molecular inferior a aproximadamente 300 g/mol, moléculas orgánicas con un peso molecular inferior a aproximadamente 600 g/mol, moléculas orgánicas con un peso molecular mayor que aproximadamente 600 g/mol. En algunas variaciones, las especies químicas adsorbidas, las especies huésped y los agentes de relleno del espacio se introducen en los armazones de metal orgánico al poner en contacto las estructuras de metal y orgánico con una especie química preseleccionada, una especie huésped o un agente de relleno del espacio. En otra variación de la descripción, el entramado organometálico comprende un entramado organometálico interpenetrante que aumenta el área de superficie del entramado organometálico.

Los bMOF de la descripción se pueden formar utilizando cualquiera de los Esquemas I o II.

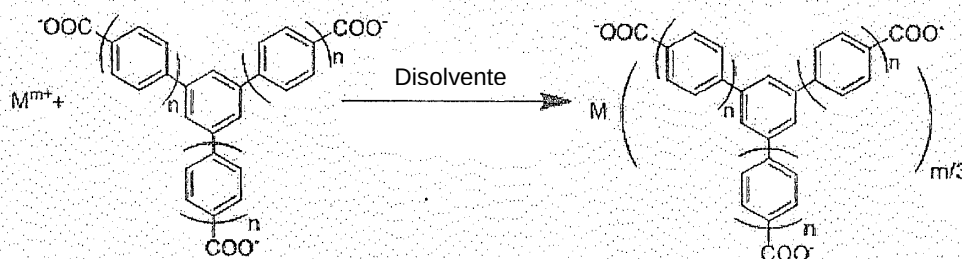


Esquema I

en donde M es un catión metálico no tóxico. En este aspecto, el radical conector se muestra como un ácido tereftálico o un derivado del mismo. Utilizando el método del esquema I, se puede generar un entramado como se establece en la Fórmula X:



X



Esquema II

en donde M es un catión metálico no tóxico. En este aspecto, el radical conector se muestra como un ácido trímésico o un derivado del mismo (n es 1, 2 o 3).

El entramado organometálico utilizado en la descripción comprende adicionalmente de manera opcional un ligando no conector. En una variación, el ligando no conector se selecciona del grupo que consiste en O_2^- , sulfato, nitrato, nitrito, sulfito, bisulfito, fosfato, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, difosfato, trifosfato, fosfito, cloruro, clorato, bromuro, bromato, yoduro, yodato, carbonato, bicarbonato, sulfuro, hidrogenosulfato, selenuro, selenato, hidrogenoselenato, telururo, telurato, hidrogenotelurato, nitruro, fosfuro, arseniuro, arseniato, hidrogenoarseniato, dihidrogenoarseniato, antimonuro, antimonato, hidrogenoantimonato, dihidrogenoantimonato, fluoruro, boruro, boruro, hidrogenoborato, perclorato, clorito, hipoclorito, perocromato, bromito, hipobromito, peryodato, yodito, hipoyodito; y combinaciones de los mismos.

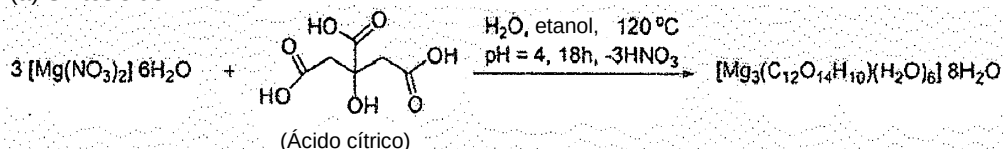
En una variación de la descripción, los uno o más ligandos se eliminan calentando el MOF precursor. Típicamente, en esta variación, el MOF precursor se calienta a una temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente 300°C . En otra variación, los uno o más ligandos se eliminan exponiendo el MOF precursor a un vacío. Típicamente, el vacío se caracteriza por tener una presión inferior a $0,13 \text{ Pa}$ (10^{-3} torr). En otras variaciones, de aproximadamente $0,0013 \text{ Pa}$ (10^{-5} torr) a aproximadamente $93.325,7 \text{ Pa}$ (700 torr). En otra variación más de la descripción, los uno o más ligandos se eliminan calentando simultáneamente el MOF precursor y exponiendo el MOF precursor a un vacío. En otra variación más, la solución usada en el método de la descripción también puede incluir agentes de relleno de espacio. Los ejemplos de agentes de relleno de espacio adecuados se exponen anteriormente. En una mejora de cada una de estas variaciones, uno o más ligandos del MOF precursor pueden intercambiarse por otro u otros ligandos que se eliminan más fácilmente mediante calentamiento y/o exposición subsiguientes a un vacío.

En otro aspecto, la estructura establecida anteriormente puede incluir un entramado interpenetrante que aumenta el área de superficie de la estructura. Aunque las estructuras de la descripción pueden excluir ventajosamente dicha interpenetración, existen circunstancias en las que se puede utilizar la inclusión de un entramado interpenetrante para aumentar el área de superficie.

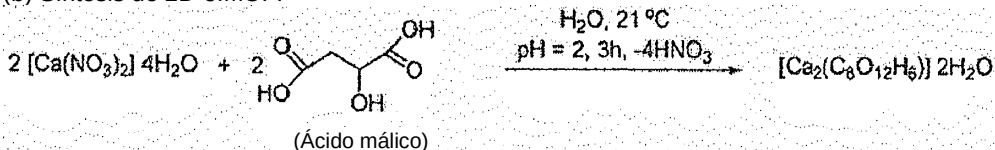
Ejemplos

Un entramado organometálico (efMOF o bMOF) respetuoso con el medio ambiente, unidimensional, 2D y 3D de la descripción ha sido sintetizado y caracterizado mediante PXRD, determinaciones cristalográficas de señal de rayos X y TGA. Por ejemplo, se pueden utilizar las siguientes rutas sintéticas para generar ciertas especies de las composiciones de la descripción:

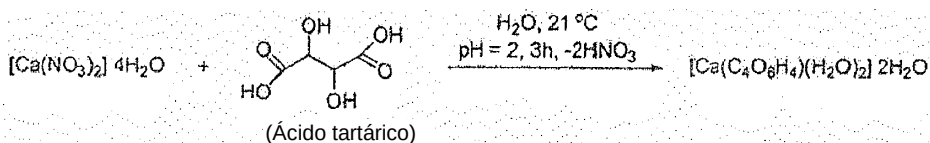
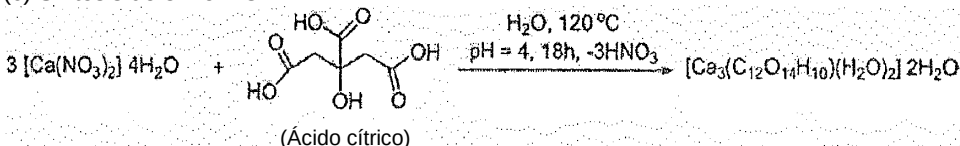
(a) Síntesis de 1D-efMOF:



(b) Síntesis de 2D-efMOF:



(c) Síntesis de 3D-efMOF:



La Figura 1 muestra la caracterización de $\text{Mg}_3(\text{citrato})_2(\text{H}_2\text{O})_6 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Ca}(\text{Mal}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. La Figura 2 muestra la caracterización de $\text{Ca}_3(\text{citrato})_2(\text{H}_2\text{O})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ y $\text{Ca}(\text{Tar})(\text{H}_2\text{O})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

MgBDC-1 (un ejemplo de referencia, no de acuerdo con las presentes reivindicaciones). Una mezcla sólida de ácido tereftálico (H2BDC, 240 mg) y nitrato de magnesio hexahidratado $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (128 mg) se disolvió en N,N-diethylformamida (13 mL) y solución acuosa 2,0 M de HNO_3 (40 μL) en un vial de 20 mL. Se mezclaron 60 μL de diisopropilamina y 2 mL de DEF en un vial de 4 mL. El vial de 4 mL se colocó en el vial de 20 mL para permitir la difusión. El vial de 20 mL se tapó y se colocó en un horno isotérmico a 85°C durante 72 h. La Figura 3 muestra un entramado de MgBDC-1.

MgDHBDC-1 (un ejemplo de referencia, no de acuerdo con las presentes reivindicaciones). Una mezcla sólida de ácido 2,5-dihidroxitereftálico (H2DHBDC, 40 mg) y nitrato de magnesio hexahidratado $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (150 mg) se disolvió en una mezcla de N,N-diethylformamida (8 mL), agua destilada (1 mL) y solución acuosa 2,0 M de HNO_3 (20 μL) en un vial de 20 mL. Se mezclaron 20 μL de diisopropilamina y 2 mL de N,N-diethylformamida en un vial de 4 mL. El vial de 4 mL se colocó en el vial de 20 mL para permitir la difusión. El vial de 20 mL se tapó y se colocó en un horno isotérmico a 65°C durante 60 días. La Figura 4 muestra un entramado de MgDHBDC-1.

MgOBA-1. Una mezcla sólida de 4,4'-oxibis(ácido benzoico) (H2OBA, 50,0 mg) y nitrato de magnesio hexahidratado $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10,0 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 mL) en un vial de 20 mL. Se mezclaron 20 μL de diisopropilamina y 2 mL de N,N-dimetilformamida en un vial de 4 mL. El vial de 4 mL se colocó en el vial de 20 mL para permitir la difusión. El vial de 20 mL se tapó y se colocó en un horno isotérmico a 65°C durante 10 días. La Figura 5 muestra un entramado de MgOBA-1.

MgBTC-1 (un ejemplo de referencia, no de acuerdo con las presentes reivindicaciones). Una mezcla sólida de ácido trimésico (H3BTC, 50,0 mg) y nitrato de magnesio hexahidratado $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (150,0 mg) se disolvió en una mezcla de N,N-diethylformamida (5 mL), etanol (3 mL) y 2-etil-1-hexanol (2 mL) en un vial de 20 mL. El vial se tapó y se colocó en un horno isotérmico a 85°C durante 3 días. La Figura 6 muestra un entramado de MgBTC-1.

MgBTB-1. Una mezcla sólida de 1,3,5-tri(4'-carboxi-4,4'-bifenil)benceno (H3BTB, 43,5 mg) y acetato de magnesio tetrahidratado $\text{Mg}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5,0 mg) se disolvió en una mezcla de N,N-dimetilacetamida (3 mL) y dimetilamina (20 μL) en un vial de 4 mL. El vial se tapó y se colocó en un horno isotérmico a 120°C durante 3 días. La Figura 7

muestra un entramado de MgBTB-1.

MgBTB-2 (un ejemplo de referencia, no de acuerdo con las presentes reivindicaciones). Una mezcla sólida de ácido 4,4',4"-benceno-1,3,5-triil-tri-benzoico (H3BTB, 10,0 mg) y nitrato de magnesio hexahidratado $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (6,0 mg) se disolvió en una mezcla de N,N-dietilformamida (2,5 mL) y agua destilada (0,50 mL) en un vial de 4 mL. El vial se tapó y se colocó en un horno isotérmico a 100°C durante 7 días. La Figura 8 muestra un entramado de MgBTB-2.

MgBTB-3 (un ejemplo de referencia, no de acuerdo con las presentes reivindicaciones). Una mezcla sólida de ácido 4,4',4"-benceno-1,3,5-triil-tri-benzoico (H3BTB, 10,0 mg) y acetato de magnesio tetrahidratado $\text{Mg}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (5,0 mg) se disolvió en una mezcla de N-metilpirrolidona (2 mL) y agua destilada (1 mL) en un vial de 20 mL. Se mezclaron 20 µl de trietilamina y 2 mL de N-metilpirrolidona en un vial de 4 mL. El vial de 4 mL se colocó en el vial de 20 mL para permitir la difusión. El vial de 20 mL se tapó y se colocó en un horno isotérmico a 65°C durante 7 días. La Figura 9 muestra un entramado de MgBTB-3.

MgBTB-4 (un ejemplo de referencia, no de acuerdo con las presentes reivindicaciones). Una mezcla sólida de ácido 4,4',4"-benceno-1,3,5-triil-tri-benzoico (H3BTB, 30,0 mg) y acetato de magnesio tetrahidratado $\text{Mg}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (40,0 mg) se disolvió en una mezcla de N,N-dietilformamida (10 mL) y solución acuosa de HNO_3 2,0 M (120 µL) en un vial de 20 mL. Se mezclaron 10 µl de N,N-diisopropilamina y 2 mL de N,N-dietilformamida en un vial de 4 mL. El vial de 4 mL se colocó en el vial de 20 mL para permitir la difusión. El vial de 20 mL se tapó y se colocó en un horno isotérmico a 65°C durante 7 días. La Figura 10 muestra un entramado de MgBTB-5.

MgBBC-1. Una mezcla sólida de ácido 4,4',4"-benceno-1,3,5-triil-tri-bifenilcarboxílico (H3BBC, 30,0 mg) y nitrato de magnesio hexahidratado $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (4,0 mg) se disolvió en una mezcla de N,N-dietilformamida (1,5 mL), agua destilada (0,30 mL) y solución acuosa 2 M de HNO_3 (20 µL) en un vial de 4 mL. El vial se tapó y se colocó en un horno isotérmico a 100°C durante 5 días. La Figura 11 muestra un entramado de MgBBC-1.

Tabla A: Compendio de las estructuras de MOF comestibles basadas en magnesio

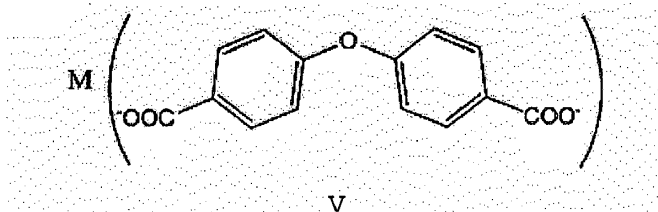
Nombre de Compuesto	Grupo para el espacio	a(Å)	b(Å)	c(Å)	$\alpha(^{\circ})$	$\beta(^{\circ})$	$\gamma(^{\circ})$	Dimensión
MgBDC-1 *	C2/c	39,79	9,04	18,58	90,00	117,19	90,00	3D
MgDHBDC-1 *	R-3	27,16	27,16	9,25	90,00	90,00	120,00	3D
MgOBA-1	P2 (1)/n	18,33	20,34	24,52	90,00	90,00	90,00	2D
MgBTC-1 *	P2 (1) /3	14,49	14,49	14,49	90,00	90,00	90,00	3D
MgBTB-1	P21/c	12,45	25,80	27,48	90,00	99,36	90,00	2D
MgBTB-2 *	R-3	38,38	38,38	47,01	90,00	90,00	120,00	3D
MgBTB-3 *	R-3	39,60	39,60	22,79	90,00	90,00	120,00	3D
MgBTB-4 *	C2/c	46,28	38,69	33,24	90,00	94,19	90,00	3D
MgBBC-1	C2/c	41,01	24,05	15,23	90,00	95,02	90,00	2D
* Un ejemplo de referencia.								

REIVINDICACIONES

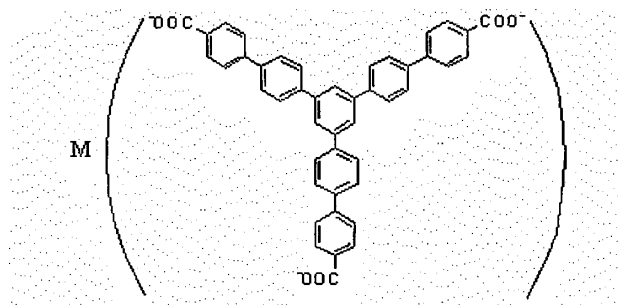
1. Un entramado organometálico biocompatible (bMOF) que comprende:

una pluralidad de núcleos metálicos biocompatibles, comprendiendo cada núcleo metálico uno o más iones metálicos seleccionados entre Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zr^{4+} , Mn^{3+} , Fe^{3+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Cu^+ , y Zn^{2+} ; y una pluralidad de ligandos conectores multidentados cargados biocompatibles que conectan núcleos metálicos adyacentes, en donde los ligandos conectores multidentados comprenden aniones de compuestos parentales seleccionados entre ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido aldárico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido isocítrico, ácido aconítico y ácido propano-1,2,3-tricarboxílico;

o alternativamente, el bMOF comprende unidades repetitivas que tienen una fórmula general:



en donde M es un ion metálico seleccionado entre Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zr^{4+} , Mn^{3+} , Fe^{3+} , Fe^{2+} , Pd^{2+} , Pd^+ , Pt^{2+} , Pt^+ , Cu^{2+} , Cu^+ , y Zn^{2+} ; o alternativamente, el bMOF comprende unidades repetitivas que tienen una fórmula general:



en donde M es un ion metálico seleccionado entre Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zr^{4+} , Mn^{3+} , Fe^{3+} , Fe^{2+} , Pd^{2+} , Pd^+ , Pt^{2+} , Pt^+ , Cu^{2+} , Cu^+ , y Zn^{2+} .

2. El bMOF de la reivindicación 1, en donde los uno o más iones metálicos se seleccionan de Mg^{2+} , Ca^{2+} , Fe^{3+} , Fe^{2+} , Zn^{2+} y combinaciones de los mismos, preferiblemente en donde los iones metálicos se seleccionan de Mg^{2+} y Ca^{2+} .

3. El bMOF de la reivindicación 1, en donde los ligandos conectores multidentados comprenden aniones de compuestos parentales seleccionados entre ácido cítrico, ácido málico y ácido tartárico.

4. El bMOF de cualquier reivindicación precedente que comprende adicionalmente una especie huésped, preferiblemente, en donde las especies huésped aumentan el área de superficie del bMOF, y/o preferiblemente, en donde la especie huésped es un agente biológico, preferiblemente, en donde el agente biológico es una proteína, lípido, ácido nucleico o agente de molécula pequeña, y/o preferiblemente, en donde el agente biológico es un agente terapéutico, y/o preferiblemente en donde el agente biológico es un agente de diagnóstico.

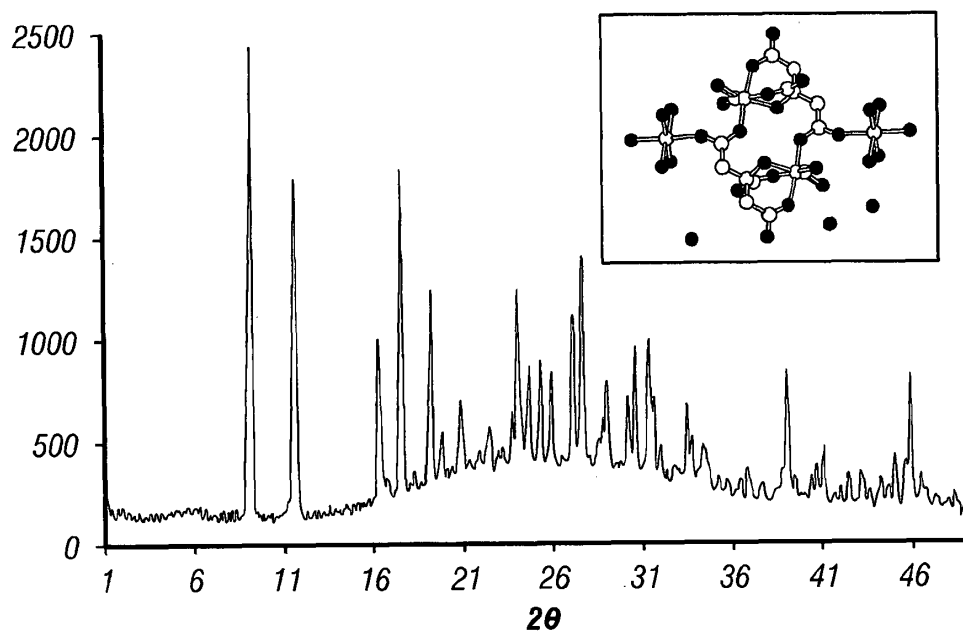
5. El bMOF de cualquier reivindicación precedente, que comprende adicionalmente los bMOF interpenetrantes que aumentan el área de superficie del entramado organometálico, y/o que comprende adicionalmente una especie química adsorbida, preferiblemente en la que la especie química adsorbida se selecciona entre amoníaco, dióxido de carbono, monóxido de carbono, hidrógeno, aminas, metano, oxígeno, argón, nitrógeno, argón, colorantes orgánicos, moléculas orgánicas policíclicas y sus combinaciones.

6. Un suplemento dietético que comprende un bMOF de la reivindicación 1.

7. Un agente de suministro de fármacos que comprende un bMOF de la reivindicación 1.

8. El agente de suministro de fármacos de la reivindicación 7, en donde el bMOF está configurado para suministrar un fármaco seleccionado entre un péptido, polipéptido, proteína, ácido nucleico, ácido graso y una molécula pequeña.

PXRD de $[Mg_3(Citrato)_2(H_2O)_6]8H_2O$



PXRD de $[Ca(Mal)]2H_2O$

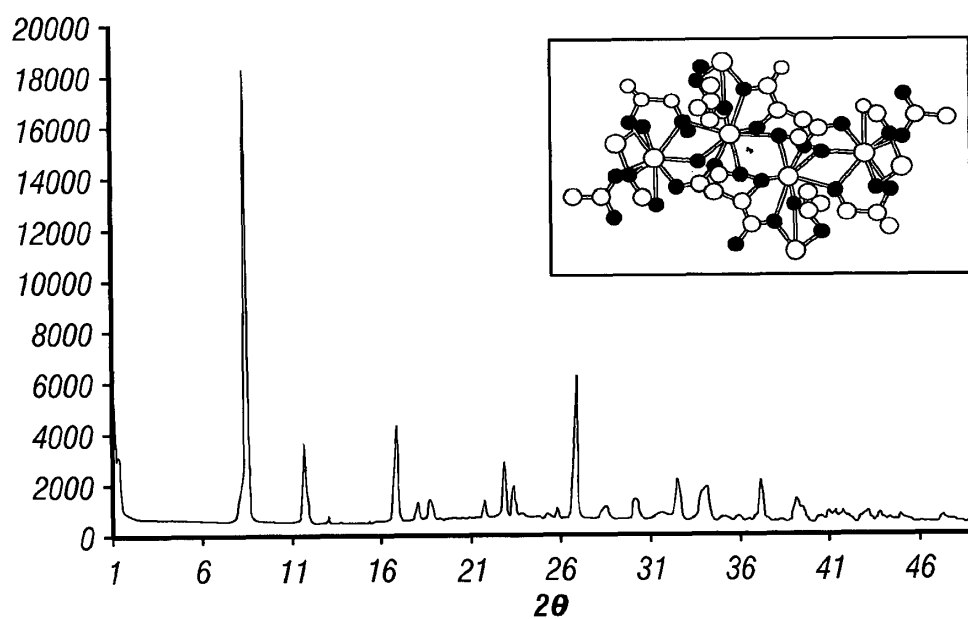
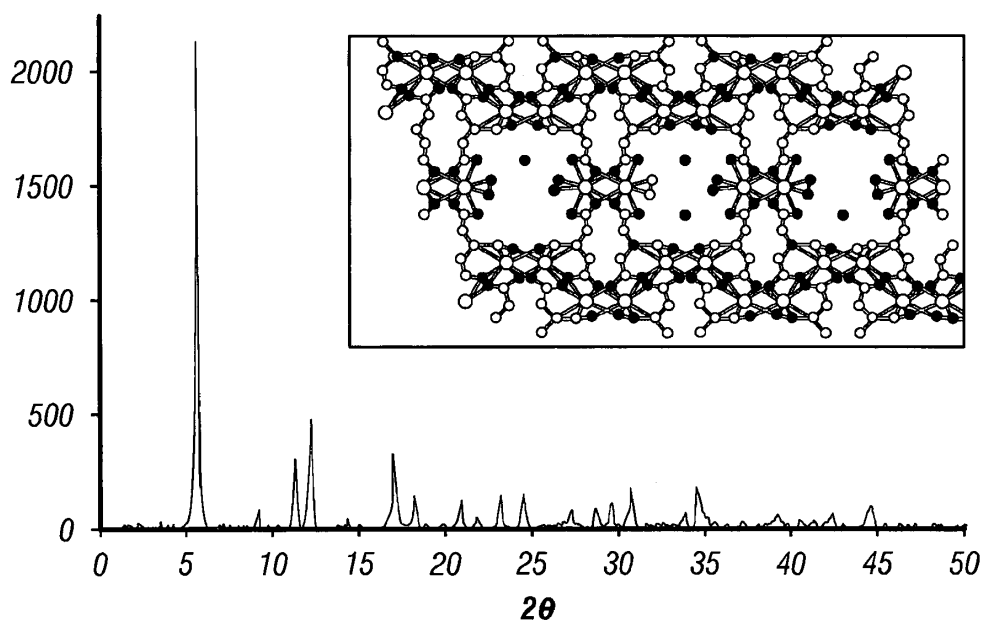


FIG. 1

PXRD de $[Ca_8(Citrato)_2(H_2O)_6]2H_2O$



PXRD de $[Ca(Tar)(H_2O)_2]2H_2O$

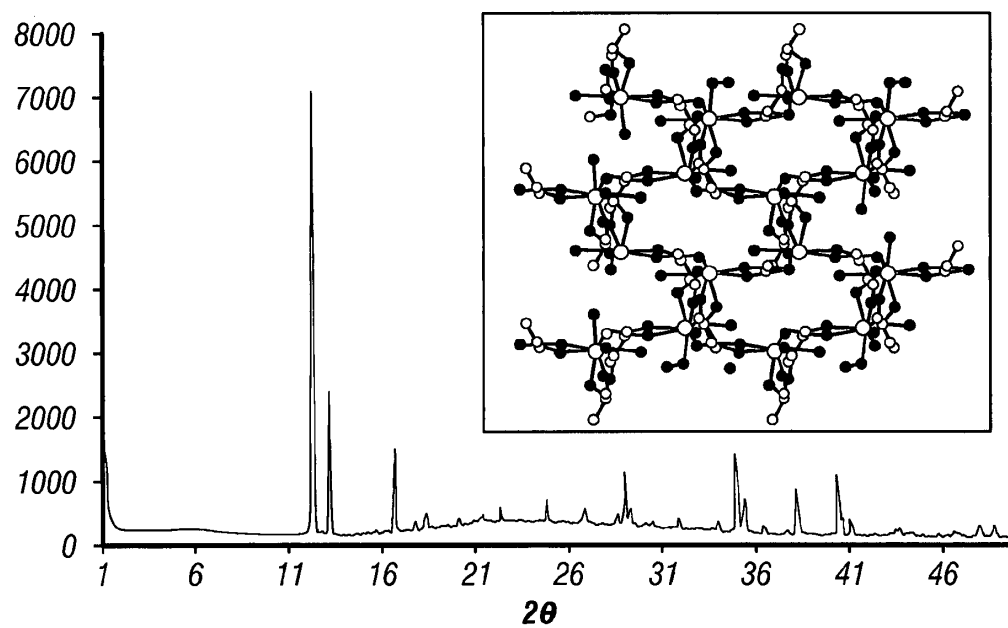


FIG. 2

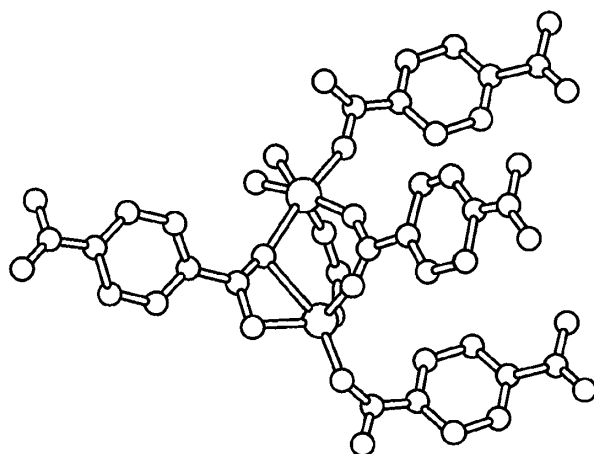


FIG. 3A

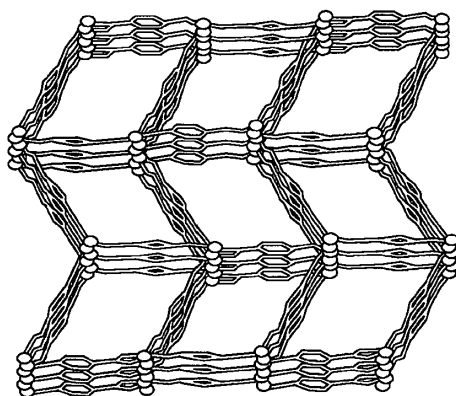


FIG. 3B

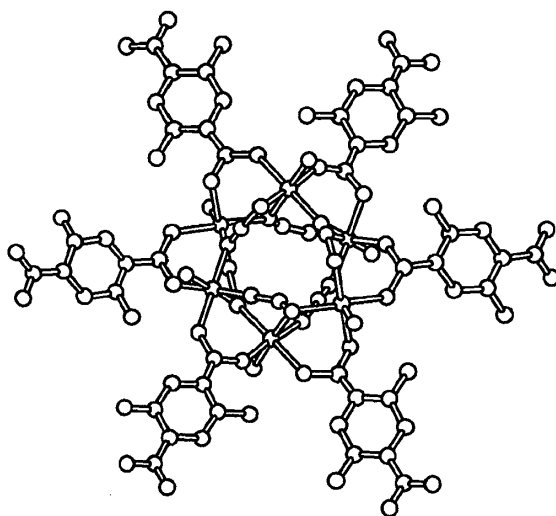


FIG. 4A

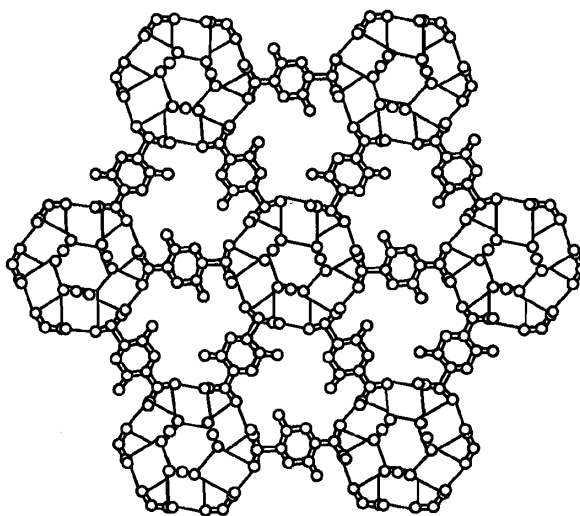


FIG. 4B

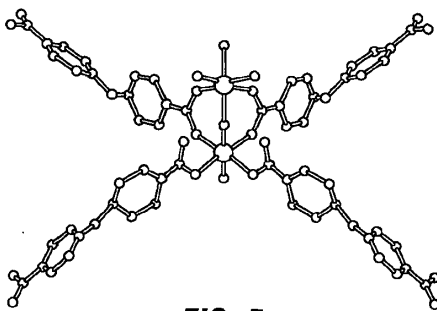


FIG. 5

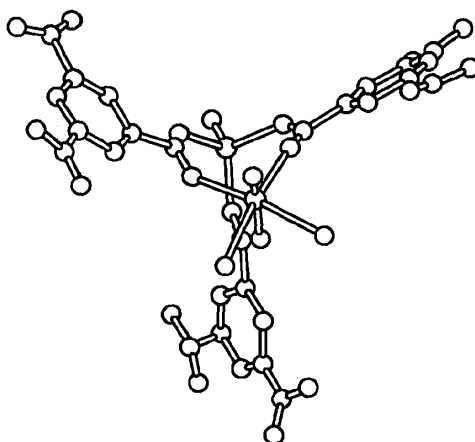


FIG. 6A

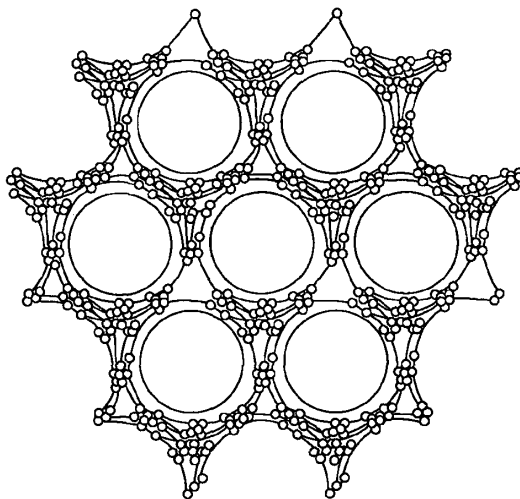


FIG. 6B

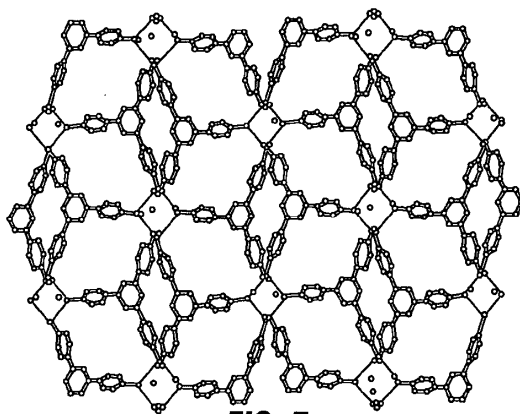


FIG. 7

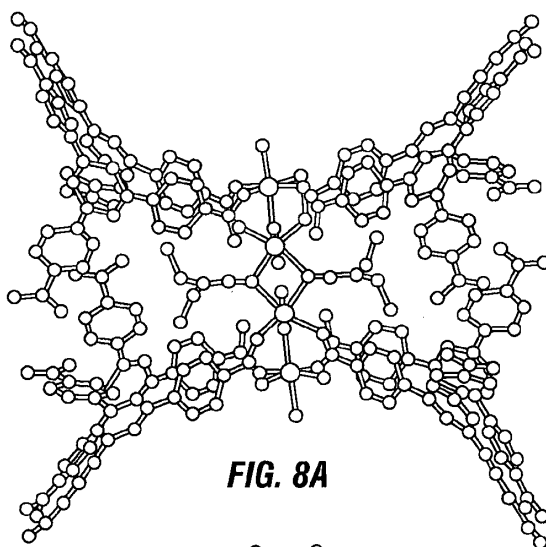


FIG. 8A

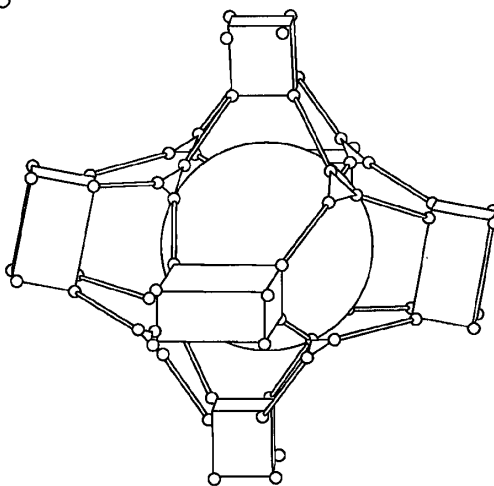


FIG. 8B

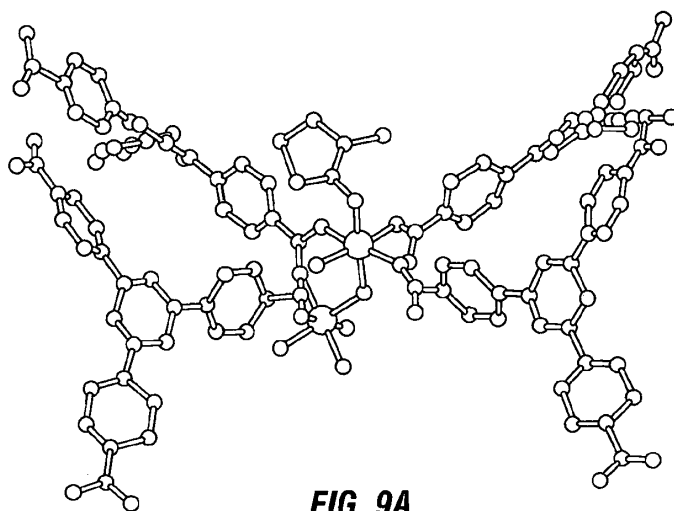


FIG. 9A

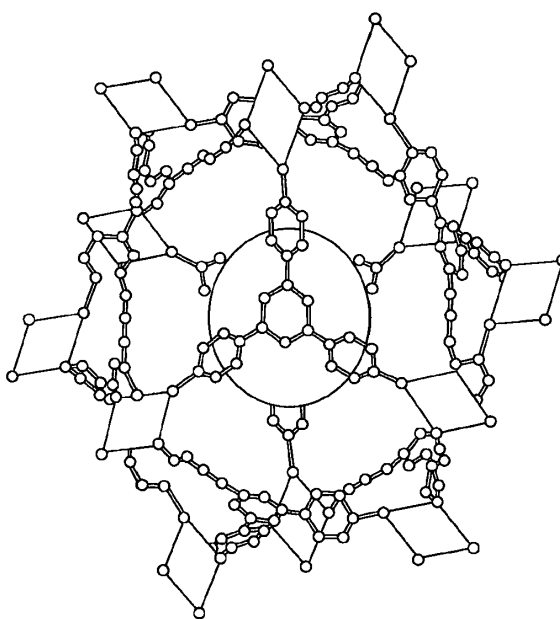


FIG. 9B

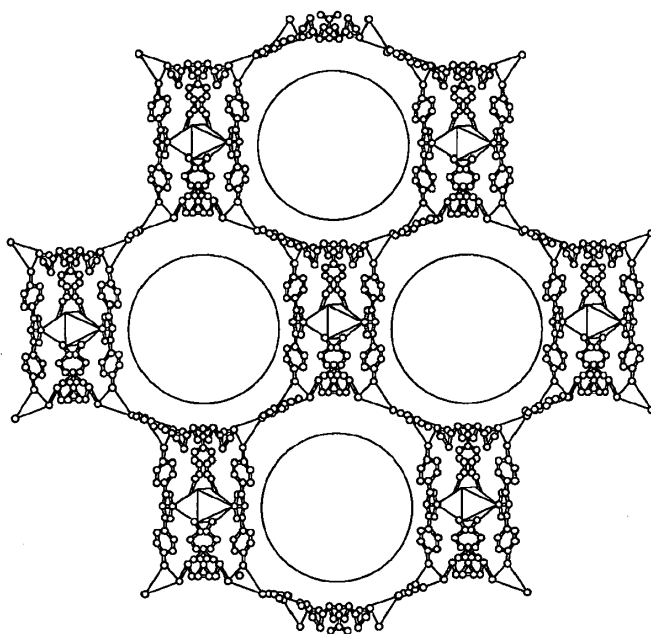


FIG. 10

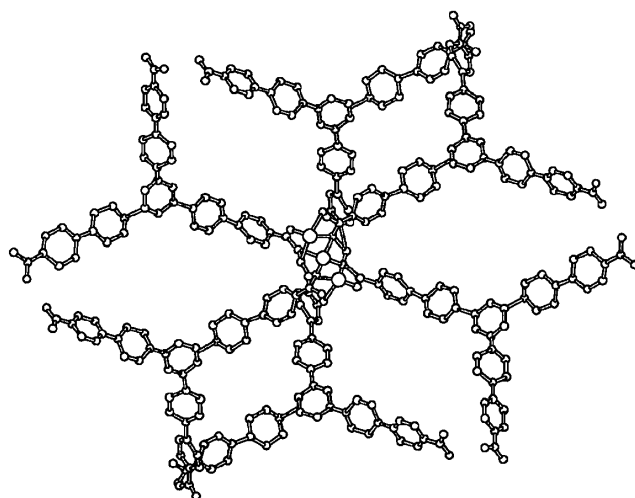


FIG. 11A

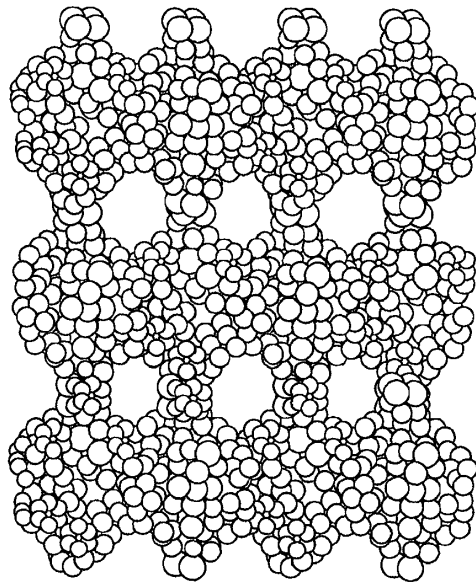


FIG. 11B