



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 481**

51 Int. Cl.:

B01D 53/94 (2006.01)	C01B 21/24 (2006.01)
C07C 63/26 (2006.01)	C07C 63/307 (2006.01)
C07F 1/08 (2006.01)	C07F 19/00 (2006.01)
A61F 2/06 (2006.01)	A61K 8/02 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)	A61K 9/70 (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01)	A61Q 5/00 (2006.01)
A61Q 9/04 (2006.01)	A61Q 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07804035 .9**

96 Fecha de presentación : **16.08.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2059331**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.05.2009**

54

Título: **Adsorción y liberación de óxido nítrico en estructuras organometálicas.**

30

Prioridad: **17.08.2006 GB 0616350**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.10.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.10.2011

73

Titular/es: **The University Court of the University of
St. Andrews
College Gate, North Street
St. Andrews Fife KY16 9AJ, GB**

72

Inventor/es: **Morris, Russell, Edward y
Wheatley, Paul, Stewart**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Adsorción y liberación de óxido nítrico en estructuras organometálicas.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a estructuras organometálicas que adsorben óxido nítrico, estructuras organometálicas cargadas con NO, métodos de preparar las estructuras organometálicas cargadas con NO, métodos de desprendimiento del óxido nítrico en una disolución o en el aire, y sus usos.

Antecedentes de la invención

El óxido nítrico (la fórmula química es NO) es una notable pequeña molécula que es vitalmente importante en muchos procesos biológicos. Es un vasodilatador que incrementa el flujo sanguíneo a través de las arterias y venas, y también es un factor importante para controlar la adhesión y agregación de las plaquetas. También desempeña un papel crucial en el sistema inmune. Se sabe ahora mucho acerca del modo de acción del óxido nítrico y está claro que tiene enorme potencial en medicina y biotecnología en aplicaciones tanto in vivo como ex vivo.

El suministro controlado de óxido nítrico puede ser importante en terapia. Por ejemplo, el óxido nítrico puede prevenir la trombosis y restenosis después de la angioplastia con balón y la inserción de un stent en arterias bloqueadas (solicitud de patente internacional WO 95/24908). El suministro de óxido nítrico a la piel también puede tener beneficios terapéuticos para pacientes con problemas de circulación periférica que pueden ocurrir en estados tales como artritis y síndrome de Raynaud. El óxido nítrico también desempeña un papel en la cicatrización de heridas y la angiogénesis, y el suministro de óxido nítrico a heridas puede ser beneficioso cuando la cicatrización es lenta, lo que puede ocurrir, por ejemplo, en pacientes de edad avanzada (M. Shabani et al. Enhancement of wound repair with a topically applied nitric oxide-releasing polymer Wound repair and regeneration, 4, 353, 1996 y S. Frank, H. Kampfner, C. Wetzler, J. Pfeilschifer, Nitric oxide drives skin repair: Novel functions of an established mediator kidney International, 61, 882, 2002).

Sin embargo el suministro de óxido nítrico al área deseada, y con la dosis óptima requerida es a menudo difícil porque el óxido nítrico es un gas. El suministro de óxido nítrico es difícil tanto ex vivo, por ejemplo, en aplicaciones de biotecnología como in vivo, por ejemplo, en aplicaciones médicas.

Se conocen varios métodos de suministro de óxido nítrico tales como

- (a) moléculas que desprenden NO espontáneamente;
- (b) moléculas que se metabolizan para dar NO;
- (c) moléculas que desprenden NO por fotoactivación;
- (d) desprendimiento de NO de polímeros y revestimientos poliméricos;
- (e) desprendimiento de NO de zeolitas;
- (f) producción de NO de una reacción química.

Las moléculas de la clase (a) son conocidas como complejos de nucleófilos y óxido nítrico (NONOatos) (C. M. Maragos et al, Complexes of NO with nucleophiles as agents for the controlled biological release of nitric-oxide-vasorelaxant effects J. Med. Chem., 34, 3242, 1991). Estas son una variedad de moléculas que desprenden óxido nítrico espontáneamente y se ha mostrado que tienen un posible uso en aplicaciones terapéuticas (patente de EE.UU. 4954526). Sin embargo el uso de NONOatos en terapia está limitado porque llegan a distribuirse por todo el cuerpo lo que puede comprometer la selectividad. Los subproductos después del desprendimiento de NO pueden formar también nitrosaminas secundarias cancerígenas.

Las moléculas de la clase (b) incluyen trinitrato de glicerilo y nitroprusuro de sodio (L.J. Ignarro. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric-oxide. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 30, 535, 1990). Estos compuestos se usan mucho actualmente como vasodilatadores, sin embargo, el uso prolongado puede conducir a subproductos tóxicos tales como cianuros. Además, debido a que estas moléculas necesitan ser metabolizadas para desprender NO, la focalización de NO hacia sitios particulares puede ser también pobre dando como resultado que los efectos tienden a ser sistémicos.

Las moléculas de clase (c) requieren activación específica, por ejemplo, luz que tiene una longitud de onda específica que puede ser difícil de iniciar (C. Work, C.J. Jocher, G.D. Bart, X. Bu, P.C. Ford, Photochemical Nitric Oxide Precursor Inorg. Chem., 41, 3728, 2002).

El desprendimiento de óxido nítrico de la clase (d) mitiga los problemas asociados a la actividad sistémica suministrando óxido nítrico a un sitio diana específica soportando un compuesto de desprendimiento de óxido nítrico sobre un artículo sólido. Tales compuestos de desprendimiento de NO pueden ser materiales poliméricos que se

pueden revestir sobre instrumentos médicos que se pueden usar para focalizar áreas específicas del cuerpo para tratamiento. Los polímeros pueden contener, por ejemplo, el grupo N_2O_2 que desprende NO después de una reacción química (Solicitud de patente internacional WO 95/24908 y solicitud de patente de EE.UU. 2002094985). Sin embargo, el desprendimiento de NO en tales circunstancias puede ser difícil de controlar y actualmente la preparación de los materiales requeridos puede ser cara. Se ha mostrado el posible uso de tales polímeros en el tratamiento de problemas cardiovasculares, por ejemplo, restenosis.

La clase (e) mitiga también los problemas asociados a la actividad sistémica desprendiendo el óxido nítrico de un material de estructura porosa de aluminosilicato poroso de intercambio metálico cristalino denominado zeolita (solicitud de patente internacional WO 2005/003032 (2005)). La citada capacidad de estos materiales es aceptable hasta alrededor de 1 mmol de NO por g de zeolita y los materiales han mostrado tener propiedades antitrombosis (Wheatley et al. Journal of the American Chemical Society, 128, 502-509, 2006).

El suministro de óxido nítrico de la clase (f) ha sido propuesto para aplicaciones tópicas desprendiendo óxido nítrico de una reacción química. La reacción química implica la aplicación de nitrito de sodio, ácido ascórbico y ácido maleico, que desprende NO cuando se pone en contacto con agua (solicitud de patente de EE.UU. No. 6.103.275). Sin embargo, esta reacción tiene lugar solo en condiciones ácidas y produce varios subproductos, algunos de los cuales no están identificados, y así pueden causar irritación, especialmente a la sensible piel de pacientes de edad avanzada.

El óxido nítrico es también una importante molécula contaminante y por lo tanto es necesaria la retirada de este gas de los tubos de escape de los coches y de las corrientes de gas de desecho. Se necesitan altas capacidades de adsorción para que los materiales funcionen bien en estas aplicaciones también.

De este modo, se necesitan medios que permitan la adsorción y almacenamiento de óxido nítrico, particularmente alta capacidad de almacenamiento de óxido nítrico, y que puedan facilitar el subsecuente desprendimiento de óxido nítrico cuando se requiera el desprendimiento/suministro.

Las estructuras organometálicas (MOFs) son una clase de material nanoporoso. En estos sólidos los iones metálicos (M^{n+}) están unidos entre sí con unidades orgánicas (L^y) para formar redes tridimensionales. Muchas de estas redes muestran buena estabilidad térmica y son extremadamente porosas, con hasta ~90% de volumen libre. (O.M. Yaghi et al. Nature, 423, 705, 2003 (b) H. Li et al. Nature 402, 276, 1999. (c) WO200288148-A)

Yaghi y colaboradores (M. Eddouadi et al., Science 295, 469, 2002) han publicado algunas capacidades de almacenamiento de hasta 240 cm^3 de metano por gramo de MOF (equivalente a $>10 \text{ mmol}$ por g). Se han publicado resultados para el almacenamiento de hidrógeno por MFOs (Rosi et al., Science, 300, 1127, 2003). Se ha publicado que las estructuras organometálicas son materiales útiles de almacenamiento de gases (WO2003064030-A, WO2005049484-A1) y catalizadores (US2004081611-A1, WO2004099148-A1).

No se describe el uso de estos MFOs para adsorción, almacenamiento y desprendimiento de óxido nítrico y la provisión de MOFs adicionales para estos propósitos.

El propósito de la presente invención es obviar y/o mitigar los problemas de la adsorción, almacenamiento y suministro de óxido nítrico.

Sumario de la invención

Según un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un material que comprende una estructura organometálica, que comprende óxido nítrico adsorbido.

Las estructuras organometálicas (MOFs) son una clase de material nanoporoso. En estos sólidos los iones metálicos (M^{n+}) están unidos entre sí con ligantes (L^y) para formar redes tridimensionales.

En las estructuras organometálicas los metales pueden comprender cualquiera de varios cationes metálicos, tales como cationes de metal de transición, cationes de metal alcalino, cationes de metal alcalinotérreo y otros cationes metálicos apropiados, tales como por ejemplo cationes de aluminio.

Por ejemplo, los cationes de metal de transición apropiados pueden incluir uno o más de los siguientes: Ti^{n+} , V^{n+} , Cr^{n+} , Mn^{n+} , Fe^{n+} , Co^{n+} , Ni^{n+} , Cu^{n+} , Zn^{n+} , Ag^{n+} , Ru^{n+} , Rh^{n+} en los que n es 1, 2, 3 o 4, dependiendo del metal y del estado de oxidación del metal.

Los cationes de metal de transición apropiados incluyen Cu^+ , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Mn^{3+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , V^{3+} , V^{4+} , Ag^+ , Ru^{3+} , Rh^{3+} , Ni^{2+} , Cr^{2+} , Co^{2+} y Co^{3+} .

Los cationes de metal alcalino apropiado incluyen Na^+ y K^+ .

Los cationes de metal alcalinotérreo apropiado incluyen Ca^{2+} y Mg^{2+} .

Otros cationes metálicos incluyen por ejemplo Al^{3+} .

Son preferidos los cationes de metal de transición, por ejemplo los cationes metálicos preferidos se pueden seleccionar de Cu^+ , Cu^{2+} , Cr^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Co^{2+} , Co^{3+} , Ag^+ , Mn^{2+} y Mn^{3+} .

La estructura organometálica puede comprender uno cualquiera o más de uno de los tipos anteriormente listados de cationes metálicos juntos en el mismo material de la estructura.

- 5 Se pueden proporcionar también mezclas de más de un tipo de material de estructura orgánica.

Para aplicaciones biológicas, médicas y/o cosméticas (véase aquí a continuación), los cationes metálicos preferidos son aquellos que se consideran toxicológicamente aceptables para tales usos, por ejemplo, aquellos metales que se considera que tienen toxicidad limitada/aceptable, particularmente cuando están presentes en el material de la estructura, aunque tales consideraciones dependerán de las circunstancias de uso y se pueden determinar por el profesional experto según sea apropiado.

- 10 Los ligandos de unión (L) pueden comprender compuestos orgánicos (es decir, basados en carbono) que contienen múltiples átomos de coordinación o grupos funcionales.

Por ejemplo, cada ligando puede incluir 2-10 sitios de coordinación, por ejemplo, 2-6 sitios de coordinación, lo más preferentemente 2-4 sitios de coordinación, por ejemplo, 2 o 3 sitios de coordinación.

- 15 Los sitios de coordinación pueden proporcionar un resto donante de electrones, por ejemplo, un par de electrones solitario, una carga negativa, o átomos o grupos capaces de formar tales restos.

Típicamente, cada ligando es un ligando dentado, por ejemplo, un ligando bidentado, tridentado u otro ligando multidentado.

- 20 Los ligandos preferidos incluyen ligandos carboxilato, por ejemplo, ácido 1,4-bencenodicarboxílico, ácido 1,3,5-bencenotricarboxílico, ácido sulfoisotálico (por ejemplo, ácido 5-sulfoisotálico u otro de sus isómeros, por ejemplo, ácido 4-sulfoisotálico) o similares, cada uno de los cuales se presenta como la especie iónica de carboxilato en la estructura.

Otros ligandos preferidos incluyen aminas, por ejemplo, 1,4-bipiridina o similares.

- 25 Las estructuras organometálicas pueden comprender o contener entidades adicionales a las descritas anteriormente, por ejemplo, metal adicional u otros iones positivamente cargados, u otras especies aniónicas.

Los aniones adicionales pueden incluir halógenos, por ejemplo, Cl^- , F^- , Br^- , o I^- u otros aniones, por ejemplo, OH^- u SO_4^{2-} .

- 30 Las estructuras organometálicas pueden incluir en particular especies/moléculas, dentro de sitios de alojamiento, tales como poros o canales, formados en la estructura. Tales especies pueden ser, por ejemplo, agua, disolvente u otras moléculas, por ejemplo, derivadas de los componentes usados en la fabricación de la estructura.

Según un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar un material organometálico que comprende óxido nítrico desprendiblemente adsorbido, comprendiendo dicho método las etapas de proporcionar dicho material organometálico y poner en contacto dicho material organometálico con óxido nítrico gaseoso.

- 35 Previamente a la adsorción (carga) de óxido nítrico, las estructuras organometálicas para uso en la presente invención pueden (o no) ser total o parcialmente activadas. El término "activado" se refiere a que la estructura organometálica esté presente en un estado en el que el óxido nítrico puede estar adsorbido por lo menos "irreversiblemente" hasta cierto punto. La estructura puede inherentemente permitir que el óxido nítrico se adsorba irreversiblemente (por lo menos hasta cierto punto), en cuyo caso, la activación puede no ser requerida, o la
- 40 activación se puede usar para incrementar la cantidad de óxido nítrico que puede ser adsorbido.

- Si se requiere, la activación generalmente implica la retirada de moléculas/especies alojadas en el interior de los poros y/o canales de la estructura para permitir que se adsorba el óxido nítrico dentro de la estructura organometálica. Las moléculas/especies alojadas pueden estar coordinadas a los metales en la estructura organometálica, y la activación de los materiales de la estructura puede incluir la retirada de tales
- 45 moléculas/especies coordinadas. Las moléculas/especies alojadas pueden ser nucleófilos.

Por ejemplo, la estructura organometálica puede llegar a estar coordinativamente activada, en la que la estructura organometálica activada incluye un sitio disponible para la coordinación con algunos o todos los cationes metálicos que forman parte de la estructura misma. Los cationes metálicos disponibles están de este modo disponibles para unirse fuertemente ("irreversiblemente") al óxido nítrico por la coordinación del gas al(a los) catión(es) metálico(s).

- 50 Por lo tanto, como adelanto, el material que comprende la estructura organometálica comprende por lo menos algo de óxido nítrico irreversiblemente adsorbido.

- El término adsorción irreversible de óxido nítrico se refiere al óxido nítrico que está unido a la estructura organometálica fuertemente y no se desorbe sustancialmente del material una vez que se retira la atmósfera que contiene óxido nítrico usada para cargar el material con el gas, en particular, a presión reducida. Sin desear estar vinculados a la teoría, se entiende que esta adsorción irreversible es un proceso de quimisorción (es decir, hay un enlace químico formado entre el óxido nítrico y el material de la estructura organometálica). La presencia de óxido nítrico (o cualquier otra especie) irreversiblemente adsorbido está indicada por una fuerte histéresis entre las ramas de adsorción y desorción de la isoterma de adsorción/desorción.
- En contraste, el óxido nítrico reversiblemente adsorbido está débilmente unido al material y se desorbe una vez que se ha retirado la atmósfera que contiene óxido nítrico usado para cargar el material con el gas. El óxido nítrico adsorbido por este mecanismo se denomina por lo tanto óxido nítrico "reversiblemente" adsorbido.
- La activación se puede conseguir químicamente, opcionalmente seguida por otros medios no-químicos o viceversa.
- La activación química tiende a retirar las moléculas alojadas no deseadas de la estructura por desplazamiento químico de las moléculas alojadas por las moléculas de las especies químicas activantes escogidas. El óxido nítrico mismo se puede usar para desplazar las moléculas alojadas no deseadas.
- Los otros medios no-químicos para la activación pueden incluir calentar la estructura organometálica a presión ambiente (por ejemplo, atmosférica) o reducida. También se puede usar someter el material de la estructura a presión reducida en ausencia de calor. Los métodos incluyen, por ejemplo, colocar la estructura a vacío a elevadas temperaturas.
- Otros medios no químicos para la activación incluyen exponer la estructura organometálica a radiación electromagnética, por ejemplo, luz ultravioleta.
- Preferentemente, la estructura se somete a un procedimiento de activación química seguido de calentamiento. Tal método ventajosamente puede aprovecharse de un procedimiento de activación etapa a etapa por el que las moléculas/especies son desplazadas preferencialmente por una entidad química diferente que se vuelve una molécula/especie alojada, que se retira a continuación de la estructura a presión reducida y/o calentando el material de la estructura.
- La activación química se puede conseguir usando un método de tratamiento químico tal como la exposición del material de la estructura a un compuesto químico deseado o a una mezcla de compuestos químicos
- Los ejemplos de productos químicos apropiados incluyen disolventes tales como acetonitrilo (CH_3CN), dimetilformamida (DMF), etanol (EtOH) o metanol (MeOH).
- Las presiones típicas, preferentemente presiones reducidas, que se pueden usar para la activación incluyen una presión menor que la presión atmosférica, por ejemplo, menor que 1 bar, tal como de alrededor de 1×10^{-4} mbar a alrededor de 1 bar.
- Las temperaturas típicas, preferentemente temperaturas elevadas, que se pueden usar para la activación incluyen una temperatura hasta alrededor de 450°C , por ejemplo, de alrededor de 20°C a alrededor de 250°C , preferentemente de alrededor de 50°C a alrededor de 150°C , lo más preferentemente de alrededor de 80°C a alrededor de 120°C , por ejemplo, alrededor de 110°C .
- Las moléculas alojadas pueden comprender agua, en cuyo caso, la activación de la estructura incluye la deshidratación total o parcial del material de la estructura para retirar agua. Otras moléculas alojadas tales como disolvente residual o gases se pueden retirar también de la estructura organometálica por los métodos de activación descritos aquí.
- La activación de las estructuras organometálicas puede implicar también un cambio de estructura de la estructura para permitir que el óxido nítrico se adsorba irreversiblemente.
- La estructura organometálica resultante se puede exponer a continuación a óxido nítrico para cargar la estructura organometálica.
- Típicamente, la carga de óxido nítrico se realiza a una temperatura de -100°C a 50°C .
- La carga de óxido nítrico se puede realizar con NO puro, NO sustancialmente puro o con una mezcla de NO y un gas portador tal como un gas inerte, por ejemplo helio, argón u otro gas inerte incluyendo sus mezclas.
- La carga se realiza típicamente a una presión por encima de la presión atmosférica, por ejemplo, desde la presión atmosférica hasta una presión de alrededor de 10 bar. Se entiende generalmente que la presión atmosférica quiere decir una presión de alrededor de 1 bar.
- Las estructuras organometálicas cargadas con óxido nítrico se pueden sellar dentro de envase hermético con propósito de almacenamiento y transporte.

El envase hermético puede convenientemente contener una atmósfera seca bajo la cual se sella la estructura organometálica.

- 5 Al exponer la estructura organometálica cargada con óxido nítrico a un nucleófilo apropiado, por ejemplo, un medio acuoso tal como agua o sangre el óxido nítrico es desplazado del complejo metálico dentro de la estructura organometálica dando como resultado el desprendimiento de óxido nítrico gaseoso al medio acuoso.

De este modo, el óxido nítrico irreversiblemente adsorbido se puede considerar óxido nítrico desprendiblemente adsorbido cuando se aplican las condiciones bajo las que se desencadena su desprendimiento.

- 10 El desprendimiento del óxido nítrico irreversiblemente adsorbido/unido se puede desencadenar por la acción de otra especie, por ejemplo, una que se convierte preferentemente en la especie alojada en la estructura organometálica, por ejemplo, desplaza y ocupa el lugar del óxido nítrico en la esfera de coordinación del catión metálico en la estructura organometálica. Tales especies incluyen, por ejemplo, especies nucleófilas, y el método de desprendimiento puede comprender usar un medio que contiene nucleófilo tal como un gas húmedo o un medio/disolución acuosa, o por otros medios tales como someter al material que contiene óxido nítrico a una elevada temperatura o exposición a radiación electromagnética, por ejemplo, luz ultravioleta.

- 15 El material cargado con óxido nítrico se puede someter a uno o más de estos métodos para volver desprendible al óxido nítrico irreversiblemente unido, previamente a someter el material a condiciones para desprender de hecho el óxido nítrico irreversiblemente unido.

El óxido nítrico se puede desprender de la estructura organometálica cargada con óxido nítrico cuando se coloca en aire, por ejemplo, aire húmedo.

- 20 El desprendimiento de óxido nítrico puede ocurrir a varias temperaturas, sin embargo se prefiere la temperatura ambiente (alrededor de 25°C) o la temperatura corporal (alrededor de 38°C).

Los materiales de la estructura organometálica, incluyendo aquellos descritos aquí, especialmente cuando se activan como se describe aquí, adsorben irreversiblemente una alta capacidad de óxido nítrico, haciendo los materiales particularmente apropiados para la adsorción, almacenamiento y/o desprendimiento de óxido nítrico.

- 25 Típicamente, se puede adsorber más de alrededor de 7 mmol, por ejemplo, hasta alrededor de 5 mmol de óxido nítrico por gramo de la estructura organometálica, y esto corresponde a más de tres veces la capacidad de adsorción de otros materiales porosos conocidos tales como zeolitas. La cantidad adsorbida puede sin embargo ser menor, tal como hasta 3 mmol o 4 mmol, por ejemplo, hasta alrededor de 1,5 mmol o 2,0 mmol de óxido nítrico por gramo de la estructura organometálica. De este modo, se puede contemplar un intervalo de alrededor de 1 mmol a 7 mmol.

Idealmente, la estructura organometálica debe tener una alta capacidad para adsorber irreversiblemente óxido nítrico, por ejemplo, sustancialmente todo el óxido nítrico inicialmente cargado está irreversiblemente adsorbido, es decir, la capacidad de carga de material debe tener una relación tan alta como sea posible de irreversible a reversible óxido nítrico.

- 35 Preferentemente, la cantidad de óxido nítrico irreversiblemente adsorbido es alrededor de 1,0 mmol, o más, por gramo de material de la estructura organometálica. Por ejemplo, la cantidad de óxido nítrico irreversiblemente adsorbido es de alrededor de 1,0 mmol por gramo a 6,0 mmol por gramo, por ejemplo, de 1,0 mmol por gramo a alrededor de 4,0 mmol por gramo.

- 40 Típicamente, el valor de la relación molar de óxido nítrico irreversible a reversible es de alrededor de 2 a alrededor de 7, por ejemplo, de alrededor de 2,5 a alrededor de 6, por ejemplo, alrededor de 3,5. Como se mencionó anteriormente, se prefieren relaciones más altas.

- 45 Las cantidades precisas de óxido nítrico medidas al calcular las relaciones indicadas dependen por lo menos parcialmente de las condiciones de medida tales como temperatura y presión de adsorción/desorción. Generalmente, se puede generar un gráfico de isoterma con propósitos de medida, que muestra las ramas de adsorción y desorción, abarcando una presión de alrededor de cero (por ejemplo, alrededor de 1×10^{-2} mbar) a alrededor de 1000 mbar (presión atmosférica) a 298K (alrededor de temperatura ambiente), siendo registradas las cantidades de óxido nítrico para propósitos de cálculo cada una a alrededor de presión cero. De este modo, como ejemplo, a temperatura ambiente, al comienzo de la medida a la presión inicial cero, la cantidad de óxido nítrico adsorbido, en un material de la estructura organometálica escogido es cero, elevándose hasta por ejemplo 1,75 mmol de NO por gramo a 1000 mbar, y reduciéndose hasta alrededor de 1,25 mmol por gramo al reducir la presión a
- 50 cero de nuevo. Esto es, se adsorben reversiblemente 0,5 mmol por gramo de NO. Los 1,25 mmol por gramo residuales de NO es el óxido nítrico irreversiblemente adsorbido, y la relación de NO de irreversible a reversible $1,25/0,5=2,5$.

- 55 La estructura organometálica cargada con óxido nítrico se puede preparar en forma de un polvo o un monolito para su uso por ejemplo en aplicaciones terapéuticas tópicas o para usos ex vivo tales como aplicaciones in vitro tal como

- suministro de cantidades específicas de NO a cultivos celulares. Por ejemplo, una cantidad específica de NO se puede cargar en una estructura organometálica y a continuación, conociendo el alcance del desprendimiento o perfil de desprendimiento de la estructura organometálica cargada de NO, se puede suministrar una cantidad precisa de NO al cultivo celular. Este principio se puede aplicar también a otras aplicaciones de suministro de NO, por ejemplo, en aplicaciones terapéuticas de modo que se puede administrar una cantidad específica o dosis de NO.
- Los monolitos se pueden formar por compresión de un polvo de la estructura organometálica o mezclando una estructura organometálica en polvo con un aglomerante apropiado que es bien conocido en la fabricación de catalizadores de estructura organometálica.
- Los aglomerantes apropiados incluyen, pero no están limitados a, aglomerantes cerámicos, por ejemplo, sílice o alúmina, y aglomerantes poliméricos, por ejemplo, polisulfona, polietano, PET, poliestireno, politetrafluoroetileno (PTFE) y otros polímeros.
- Alternativamente las estructuras organometálicas se pueden proporcionar en forma de revestimientos sobre dispositivos médicos tales como dispositivos médicos metálicos. Los dispositivos revestidos se pueden suministrar a continuación a la localización en la que se requiere el óxido nítrico. Por ejemplo, se puede usar un stent revestido de estructura organometálica para realizar angioplastia con balón y el desprendimiento de óxido nítrico en estas condiciones se puede usar para reducir la estenosis.
- Típicamente, se proporcionan las estructuras organometálicas en una forma apropiada como se discutió anteriormente, y a continuación se cargan con óxido nítrico listo para el almacenamiento en condiciones secas y se usan posteriormente.
- Una estructura organometálica en polvo cargada con óxido nítrico se puede usar en aplicaciones tópicas tales como para vendaje de heridas, y se puede proporcionar en un vendaje para aplicación a una herida para el desprendimiento de óxido nítrico en la herida para ayudar a la cicatrización. Una estructura organometálica proporcionada en forma monolítica se puede usar, por ejemplo, para aplicaciones tópicas o, por ejemplo, para aplicación como supositorio en el tratamiento del estreñimiento severo.
- Según un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un material de estructura organometálica que comprende óxido nítrico desprendiblemente adsorbido para su uso en cirugía y/o terapia.
- Según un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona una preparación cosmética, farmacéutica o neutraceutica que comprende material de estructura organometálica que comprende óxido nítrico desprendiblemente adsorbido junto con su vehículo farmacéutico/neutraceutico/cosmético.
- En un quinto aspecto, la presente invención proporciona el uso de un material de estructura organometálica que comprende óxido nítrico desprendiblemente adsorbido para la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades.
- Las enfermedades o estados médicos que se pueden tratar incluyen infecciones de la piel, que incluyen hongos dermatofitos, leishmaniasis, moluscos y virus de papiloma, e infecciones de micobacterias. Los usos adicionales incluyen aplicaciones terapéuticas en actividades antineoplásicas, modificación de la respuesta inmune, tratamiento de la enfermedad de Raynaud, cicatrización de heridas y modificación del pigmento de la piel. Otros usos más incluyen el tratamiento de restenosis, psoriasis y eczema, y cáncer de piel (melanoma). Las terapias para otros problemas bacterianos incluyen la reducción de problemas severos de olor corporal o del pie, y en el tratamiento de infecciones de Staphylococcus Aureus resistente a meticilina.
- Según un sexto aspecto de la presente invención se proporciona un artículo médico que comprende un material de estructura organometálica.
- El material de estructura organometálica del artículo médico se puede proporcionar sin óxido nítrico cargado en él para permitir la carga con óxido nítrico previa al uso y/o almacenamiento del dispositivo médico listo para el uso subsecuente.
- Alternativamente, el material de la estructura organometálica del artículo médico se puede proporcionar en forma de un material de estructura organometálica que comprende óxido nítrico desprendiblemente adsorbido.
- Los artículos médicos apropiados para uso en la presente invención incluyen stents, cateters, vendas para heridas, vendajes, emplastes y parches autoadhesivos.
- Las propiedades beneficiosas del óxido nítrico se pueden emplear ventajosamente en aplicaciones cosméticas y de higiene personal.
- Según un séptimo aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un material de estructura organometálica que comprende óxido nítrico desprendiblemente adsorbido en aplicaciones cosméticas y/o de higiene personal.

Por ejemplo, los materiales de estructura organometálica de la presente invención que comprenden óxido nítrico desprendiblemente adsorbido se pueden usar en preparaciones cosméticas; desodorantes; preparaciones para la piel tales como preparaciones anti-envejecimiento de la piel y preparaciones aplicadas antes, durante y después de la eliminación del pelo por afeitado y por la aplicación de preparaciones depilatorias; preparaciones para el pelo; preparaciones depilatorias y similares.

Por consiguiente, la presente invención proporciona también, como octavo aspecto, un producto cosmético y/o de higiene personal que comprende un material de estructura organometálica que comprende óxido nítrico desprendiblemente adsorbido.

La presente invención proporciona también, como noveno aspecto, un método de desprendimiento de óxido nítrico que comprende las etapas de

(i) proporcionar un material de estructura organometálica que comprende óxido nítrico desprendiblemente adsorbido;

(ii) poner en contacto dicho material de estructura organometálica con un medio dentro del que se va a desprender dicho óxido nítrico.

Tal desprendimiento de óxido nítrico se consigue preferentemente de una manera controlada, por ejemplo, proporcionando un material de estructura organometálica apropiado con un perfil establecido de desprendimiento controlado.

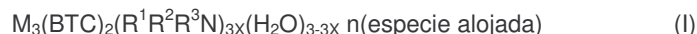
El medio en el que se va a desprender el óxido nítrico puede ser simplemente el aire que rodea al material de estructura organometálica cargado con óxido nítrico, o puede ser, por ejemplo, un medio acuoso.

El desprendimiento se puede realizar dentro del cuerpo de un animal, típicamente a un cuerpo de un animal o ex vivo en aplicaciones no a un cuerpo tal como el desprendimiento en cultivos celulares.

El desprendimiento se puede realizar a cualquier temperatura apropiada, sin embargo se prefiere temperatura ambiente o temperatura corporal.

El método de desprender óxido nítrico se puede aplicar al tratamiento de seres humanos o animales y por consiguiente la presente invención proporciona adicionalmente como décimo aspecto un método de tratamiento o profilaxis de un individuo que lo necesite que comprende proporcionar un material de estructura organometálica que comprende óxido nítrico desprendiblemente adsorbido y poner en contacto dicho material de estructura organometálica con dicho individuo.

En un décimo aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar un material de estructura organometálica de fórmula (I):



en la que,

M es un catión divalente;

BTC es bencenotricarboxilato;

$R^1R^2R^3N$ es una amina en la que R^1 , R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno o un grupo orgánico;

(especie alojada) es cualquier número de especies o moléculas independientemente seleccionadas presentes en los poros del material;

x es una variable de 0 a 1 en cualquier proporción; y

n es una variable de cero en adelante.

Preferentemente, M es Cu^{2+} o Cr^{2+} .

El grupo orgánico puede ser un grupo alquilo, tal como C_1 - C_{10} , por ejemplo, un grupo alquilo de C_1 - C_6 , tal como metilo, etilo, propilo, butilo o hexilo, independientemente.

Preferentemente, cada R^1 , R^2 y R^3 es hidrógeno, en cuyo caso, la amina es amoníaco.

Alternativamente, uno de R^1 , R^2 y R^3 , por ejemplo, R^1 es metilo, y los dos grupos R restantes (por ejemplo, R^2 y R^3) son hidrógeno, es decir, metilamina.

La especie (especie alojada), en particular puede ser la amina $R^1R^2R^3N$, agua u otro componente derivados de las condiciones particulares de la síntesis usada para proporcionar el material de la estructura organometálica, por

ejemplo, el disolvente o parte del disolvente.

Típicamente, el valor de n es de 0 a 30.

Para evitar dudas, los valores de x y n pueden no ser números enteros, sino que pueden ser cualquier fracción incremental entre números enteros.

- 5 La presente invención en particular proporciona el material $\text{Cu}_3(\text{BTC})_2(\text{NH}_3)_{3x}(\text{H}_2\text{O})_{3-3x}$ n(especie alojada).

Los valores de n y x en los materiales anteriores, es decir, las cantidades de amina, agua y especie alojada, se vuelven menores con la activación del material según los principios descritos aquí, y cuando se activa totalmente, los valores se vuelven cero, es decir, cuando se ha retirado toda la amina, agua y especie alojada del material.

Comprendiendo el método las etapas de:

- 10 (i) proporcionar y combinar dentro de un recipiente una sal metálica, un compuesto ligando, cloruro de colina y una urea; y
- (ii) calentar los componentes mezclados de la etapa (i) para proporcionar la estructura organometálica.

El método puede proporcionar etapas de tratamiento opcional adicionales, tales como etapas de lavado/purificación después de la recuperación del material de la estructura.

- 15 El componente ligando es típicamente bencenotricarboxilato (BTC).

Preferentemente, el recipiente está sellado, y puede comprender cualquier material apropiado, por ejemplo, vidrio.

Preferentemente, los componentes combinados se calientan por la acción de microondas.

Típicamente, los componentes se calientan a una temperatura de alrededor de 50°C a alrededor de 150°C, preferentemente a alrededor de 100°C.

- 20 Los componentes se pueden calentar durante el periodo de tiempo requerido para proporcionar el producto de estructura organometálica deseado. Típicamente, los componentes se calientan durante un periodo de tiempo de alrededor de 10 minutos a alrededor de 20 minutos, preferentemente de alrededor de 20 minutos a alrededor de 90 minutos, típicamente alrededor de 50 minutos.

- 25 Se observa que los componentes cloruro de colina y urea interactúan para proporcionar una mezcla disolvente eutéctica profunda.

Ventajosamente, la especie amina en el material de estructura organometálica final se deriva del componente urea en los productos de partida de la síntesis.

Tal urea puede tener la fórmula $\text{R}^4\text{R}^5\text{NCONR}^6\text{R}^7$, en la que R^4 , R^5 , R^6 y R^7 independientemente tienen los mismos significados que se describieron previamente aquí para R^1 , R^2 y R^3 .

- 30 De este modo, se proporciona amoníaco (es decir, en el que cada uno de los grupos R en la fórmula (I) es H) usando una urea sin substituir, es decir H_2NCONH_2 . Como alternativa, se puede proporcionar metilamina, mencionada previamente, usando una urea disubstituida de fórmula $\text{H}_3\text{CHNCONHCH}_3$. Aún más, se puede prever un material de estructura organometálica que comprende especies tanto amoníaco como metilamina por el uso de una urea monosubstituida tal como $\text{H}_2\text{NCONHCH}_3$ o usando una mezcla de ureas sin substituir y disubstituidas. Se pueden prever otras numerosas alternativas dentro del alcance de la invención por el profesional experto.

- 35 En resumen, la presente invención proporciona de este modo estructuras organometálicas que tienen excelente capacidad de adsorción de óxido nítrico. El óxido nítrico se puede almacenar en la estructura organometálica y el óxido nítrico se puede desprender, y por ello liberar, en contacto con un nucleófilo apropiado.

- 40 Los materiales de estructura organometálica se pueden usar también en combinación con catalizadores para retirar y/o destruir óxidos nítricos no deseados (es decir compuestos NO_x tales como NO), como se encuentran en gases de combustión.

La presente invención se describe con referencia a las siguientes realizaciones no limitantes que ejemplifican los aspectos de la presente invención, junto con los dibujos en los que:

- 45 La Figura 1 muestra el análisis termogravimétrico de HKUST1-EM antes y después de la activación durante 1 día. 220c-1d indica activación térmica a 220°C durante 1 día. DMF-1d indica activación química en dimetilformamida (DMF) durante 1 día;

La Figura 2 muestra la difracción de rayos X de HKUST1-EM antes y después de la activación, indicando que la estructura del sólido permanece esencialmente intacta después de la retirada de la especie alojada;

La Figura 3 muestra la isoterma de adsorción-desorción de NO para HKUST1-EM después de la activación con metanol durante 1 día – muestra MEOH-1d (EM = mezcla eutéctica; 1d=1 día);

La Figura 4 muestra la isoterma (298K) de adsorción-desorción de NO para Cu-BTC;

5 La Figura 5 muestra el perfil de desprendimiento de NO para Cu-BTF cargado con NO en contacto con agua, medido usando quimioluminiscencia;

La Figura 6 muestra la isoterma (298K) de adsorción-desorción de NO para Cr-BTF;

La Figura 7 muestra el análisis termogravimétrico de $\text{CO}_2(\text{dhtp})(\text{H}_2\text{O}).x\text{H}_2\text{O}(x\sim 8)$;

La Figura 8 muestra la isoterma de adsorción/desorción para $\text{M}_2(\text{dhtp})(\text{H}_2\text{O}).x\text{H}_2\text{O}(\text{M}=\text{Co})$;

La Figura 9 muestra el perfil de desprendimiento acumulativo de NO para $\text{M}_2(\text{dhtp})(\text{H}_2\text{O}).x\text{H}_2\text{O}(\text{M}=\text{Co})$;

10 La Figura 10 muestra el perfil de quimioluminiscencia para $\text{M}_2(\text{dhtp})(\text{H}_2\text{O}).x\text{H}_2\text{O}(\text{M}=\text{Co})$;

La Figura 11 muestra la isoterma de adsorción/desorción para $\text{M}_2(\text{dhtp})(\text{H}_2\text{O}).x\text{H}_2\text{O}(\text{M}=\text{Ni})$;

La Figura 12 muestra el perfil de desprendimiento acumulativo de NO medido por quimioluminiscencia para $\text{M}_2(\text{dhtp})(\text{H}_2\text{O}).x\text{H}_2\text{O}(\text{M}=\text{Ni})$;

La Figura 13 muestra el perfil de quimioluminiscencia para $\text{M}_2(\text{dhtp})(\text{H}_2\text{O}).x\text{H}_2\text{O}(\text{M}=\text{Ni})$;

15 La Figura 14 muestra la desorción a temperatura programada de Cu-SIP;

La Figura 15 muestra la adsorción de NO, H_2 y CO_2 sobre CuSIP deshidratada a 423K;

La Figura 16 muestra el desprendimiento de NO de CuSIP deshidratada a 423K;

La Figura 17 muestra una vista de la estructura de Cu-SIP que muestra varias vistas y tamaños de canales en el material tal como está fabricado y

20 Las Figuras 18a, 18b, 19a, 19b, 20a y 20b muestran vistas de la estructura de Cu-SIP mostrando varias vistas y tamaños de canales en el material tal como está fabricado.

Ejemplos

Ejemplo 1. Una nueva estructura organometálica, HKUST-EM, su síntesis y propiedades de adsorción de NO

25 Este es un nuevo material sintetizado usando una mezcla eutéctica de líquidos iónicos (cloruro de colina/urea) ambos como disolvente y plantilla. Este es el primer material poroso de estructura organometálica que se va a preparar usando este tipo de síntesis. La estructura es de tamaño y porosidad similar a la estructura CU(BTC) descrita a continuación. Sin embargo, la mezcla eutéctica de cloruro de colina/urea sufre una reacción de descomposición en las condiciones de síntesis y así el material final ocluye NH_3 , que afecta marcadamente a alguna de sus propiedades (particularmente sus propiedades térmicas y de activación). El análisis termogravimétrico y la espectroscopia de masas combinados indican que el material contiene grupos NH_3 , y los estudios de IR sugieren que el NH_3 está unido a los iones metálicos. La composición global del material es $\text{Cu}_3(\text{BTC})_2(\text{NH}_3)_{3x}(\text{H}_2\text{O})_{3-3x}$ n(Especie alojada) en la que BTC = benzenotricarboxilato y la especie alojada es cualquier molécula presente en los poros de la estructura tal como se sintetiza (H_2O , NH_3 , colina, ácido benzenotricarboxílico sin reaccionar, urea).

(a) Síntesis.

35 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (380 mg, 1,5 mmol, Fisons), ácido benzenotricarboxílico (210 mg, 1 mmol, Avocado), cloruro de colina (700 mg, 5 mmol) y urea (600 mg, 10 mmol) se sellaron en un tubo de vidrio de 5 ml específico para microondas y se calentó a 100°C durante 50 minutos (Biotage Initiator™, intervalo de potencia 0-300 W de magnetron a 2,45G). Se recogieron cristales en pequeños bloques verdes, se lavaron con metanol y se secaron al aire. Los cristales eran demasiado pequeños para difracción de rayos X de un solo cristal de modo que la caracterización se realizó usando difracción de rayos X de polvo.

(b) Etapas de activación

Se probaron dos métodos de activación, un tratamiento térmico y un tratamiento químico usando varias especies diferentes.

45 Tratamiento térmico: 220c-1d: se calentó una muestra tal como se sintetizó a 220°C durante 24 horas. Sus patrones de TGA y XRD se registraron al enfriar.

Activación de la muestra $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DMF}/\text{EtOH}/\text{MeOH}$ -1d: la muestra se agitó en CH_3CN o DMF o EtOH o MeOH

durante 24 horas a temperatura ambiente. Se registraron sus patrones de TGA y XRD después de filtrar y secar al aire.

(c) Análisis

5 Los resultados del análisis termogravimétrico de HKUST1-EM antes y después de la activación durante 1 día se muestran en la Figura 1.

Los resultados de la difracción de rayos X de HKUST1-EM antes y después de la activación se muestran en la Figura 2, indicando que la estructura del sólido permanece esencialmente intacta después de la retirada de las especies alojadas.

(d) Adsorción/desorción de NO

10 La adsorción/desorción de óxido nítrico gaseoso en HKUST1-EM se midió usando un sistema de adsorción gravimétrico. La más alta capacidad de adsorción para NO fue mostrada por el material que había sido activado por tratamiento durante 1 día con metanol. Una microbalanza de instrumentos CI se estabilizó térmicamente para eliminar el efecto del medio externo. La microbalanza tiene una sensibilidad de 0,1 microgramos y reproducibilidad de 0,01% de la carga. ~ 100 mg de muestra se desgasificaron inicialmente a 383K a 1×10^{-4} mbar durante 24 h hasta que no se observó más pérdida de peso. La temperatura de la muestra se disminuyó a continuación hasta 298K y se mantuvo constante por medio de un baño de agua circulante con una precisión de temperatura de $\pm 0,02$ K. La temperatura de regulación se mantuvo igual que la de la muestra para minimizar la influencia de la diferencia de temperatura en las lecturas de peso, y la temperatura de la muestra se monitorizó usando un termopar del tipo K, localizado cerca de la cubeta (<5 mm) de la muestra. La variación de la temperatura de la muestra era mínima (<0,2K) en todo el experimento. Se introdujo NO gaseoso dentro del sistema hasta que se consiguió la presión deseada, y se midió la captación de masa de la muestra en función del tiempo. Cada punto de adsorción se fijó a 20 h permitiendo alcanzar el equilibrio de adsorción. De esta manera se recogió una isoterma de adsorción aumentando incrementalmente la presión y anotando la ganancia de masa de la muestra en el equilibrio. La desorción de óxido nítrico gaseoso en las muestras se realizó disminuyendo gradualmente la presión del sistema hasta un valor deseado (hasta 2×10^{-2} mbar). Los resultados de la isoterma de adsorción-desorción de NO para HKUST1-EM después de la activación con metanol durante 1 día – muestra MEOH-Id se muestran en la Figura 3.

Ejemplo 2. Adsorción de NO sobre estructuras organometálicas de cobre-1,3,5-bencenotricarboxilato (CuBTC)

(a) Síntesis de CuBTC ($\text{Cu}_3(\text{BTC})_2(\text{H}_2\text{O})_3$)

30 En una síntesis típica, 3,0 mmol de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0,716 g) y 2,0 mmol de ácido benceno-1,3,5-tricarboxílico (0,421 g) se mezclaron con 12 ml de una disolución de EtOH/ H_2O (50:50) en un autoclave con revestimiento de Teflón. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de calentar. El autoclave se calentó a 383K durante 24 horas, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El producto azul se sonicó y lavó con una disolución de EtOH/ H_2O (50:50), se aisló por filtración y se secó en aire.

35 La naturaleza cristalina del producto se identificó usando difracción de rayos X de polvo y se encontró que la estructura de la estructura era isoestructural al material HKUST-1 publicado por Chui et al. (Science, 283, 1148-1150, 1999). Sin embargo, experimentos de adsorción de gas usando nitrógeno gaseoso (77 K) y dióxido de carbono (273K) indicaron que el volumen de poros de este material era significativamente mayor que el publicado por Chui y colaboradores (volumen de poros hasta $0,67 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$)

(b) Adsorción/desorción de NO

40 La adsorción/desorción de óxido nítrico gaseoso en Cu-BTC se midió usando un sistema de adsorción gravimétrico. Una microbalanza de CI Instruments se estabilizó térmicamente para eliminar el efecto del medio externo. La microbalanza tiene una sensibilidad de 0,1 microgramos y reproducibilidad de 0,01% de la carga. ~ 100 mg de la muestra fueron desgasificados inicialmente a 383K a 1×10^{-4} mbar durante 24 horas hasta que no se observó más pérdida de peso. La temperatura de la muestra se disminuyó a continuación hasta 298K y se mantuvo constante por medio de un baño de agua circulante con una precisión de la temperatura de $\pm 0,02$ K. La temperatura de regulación se mantuvo igual a la de la muestra para minimizar la influencia de la diferencia de temperatura sobre las lecturas del peso, y la temperatura de la muestra se monitorizó usando un termopar del tipo K, localizado cerca de la cubeta (<5 mm) de la muestra. La variación de la temperatura de la muestra fue mínima (<0,2K) en todo el experimento. Se introdujo NO gaseoso dentro del sistema hasta que se consiguió la presión deseada, y se midió la captación de masa de la muestra en función del tiempo. Cada punto de adsorción se determinó en 20 horas permitiendo alcanzar el equilibrio de adsorción. De esta manera se recogió una isoterma de adsorción aumentando incrementalmente la presión y anotando la ganancia de masa de la muestra en el equilibrio. La desorción del óxido nítrico gaseoso adsorbido en las muestras se realizó disminuyendo gradualmente la presión del sistema hasta un valor deseado (hasta 2×10^{-2} mbar). Los resultados de la isoterma (298K) de adsorción-desorción de NO para Cu-BTC se muestran en la Figura 4. La isoterma de adsorción muestra una fuerte captación de NO hasta que se alcanza un máximo de 5 mmol de NO por g de Cu-BTC a 800 mmHg. La masa de la muestra en la desorción disminuye solo ligeramente al

reducir la presión de NO hasta alrededor de 22 mm Hg cuando el NO gaseoso comienza a desorberse más completamente. Incluso a la más baja presión disponible (2×10^{-2} mbar) aún hay evidencia de NO residual significativo sobre el material.

(c) Desprendimiento de NO en contacto con agua. Cuantificación del desprendimiento de NO por quimioluminiscencia

Se realizaron medidas de NO usando un Analizador de óxido nítrico por quimioluminiscencia Sievers NOA 280i. El instrumento se calibró haciendo pasar aire a través de un filtro cero (Sievers, <1 ppb de NO) y 89,48 ppm de NO gaseoso (Air Products, nitrógeno de balance). El caudal se fijó a 200 ml/min con una celda de presión de 8,5 torr y una presión de oxígeno de 42,03 kPa. Para medir el desprendimiento de NO del polvo de MOF, se hizo pasar nitrógeno gaseoso de humedad conocida sobre los polvos y el gas resultante se dirigió al analizador y se registró la concentración de NO en ppm o ppb. El perfil de desprendimiento de NO, medido usando quimioluminiscencia, para Cu-BTC cargada con NO en contacto con agua se muestra en la Figura 5.

Ejemplo 3. Adsorción de NO sobre estructuras organometálicas de cromo-1,3,5-bencenotricarboxilato (CrBTC).

(a) Síntesis de CrBTC $\text{Cr}_3\text{F}(\text{H}_2\text{O})_2\text{O}(\text{BTC}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (en la que BTC=bencenotricarboxilato y $n \sim 20-25$)

En una síntesis típica se añadió cromo metálico (52 mg, 1 mmol) a una disolución acuosa de ácido fluorhídrico 5M (0,4 ml, 2 mmol). Después de la adición de ácido 1,3,5-bencenotricarboxílico H_3BTC (150 mg, 0,67 mmol) y H_2O (4,8 ml, 265×10^{-3} mmol), la mezcla se calentó en un autoclave de acero revestido con teflón a 220°C durante 96 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto se lavó con agua desionizada y acetona y se secó al aire. El producto se identificó por difracción de rayos X de polvo y era isoestructural a MIL-100 (Ferey et al., Angewandte Chemie International Edition, 43, 6296-6301, 2004).

(b) Adsorción/desorción de NO

La adsorción/desorción de óxido nítrico gaseoso en Cr-BTC se midió usando un sistema de adsorción gravimétrico. Una microbalanza de CI Instruments se estabilizó térmicamente para eliminar el efecto del medio externo. La microbalanza tiene una sensibilidad de 0,1 microgramos y reproducibilidad de 0,01% de la carga. ~ 100 mg de la muestra fueron desgasificados inicialmente a 383K a 1×10^{-4} mbar durante 24 horas hasta que no se observó más pérdida de peso. La temperatura de la muestra se disminuyó a continuación hasta 298K y se mantuvo constante por medio de un baño de agua circulante con una precisión de la temperatura de $\pm 0,02\text{K}$. La temperatura de regulación se mantuvo igual a la de la muestra para minimizar la influencia de la diferencia de temperatura sobre las lecturas del peso, y la temperatura de la muestra se monitorizó usando un termopar del tipo K, localizado cerca de la cubeta (<5 mm) de la muestra. La variación de la temperatura de la muestra fue mínima (<0,2K) en todo el experimento. Se introdujo NO gaseoso dentro del sistema hasta que se consiguió la presión deseada, y se midió la captación de masa de la muestra en función del tiempo. Cada punto de adsorción se determinó en 20 horas permitiendo alcanzar el equilibrio de adsorción. De esta manera se recogió una isoterma de adsorción aumentando incrementalmente la presión y anotando la ganancia de masa de la muestra en el equilibrio. La desorción del óxido nítrico gaseoso adsorbido en las muestras se realizó disminuyendo gradualmente la presión del sistema hasta un valor deseado (hasta 2×10^{-2} mbar)

La isoterma de adsorción-desorción de NO sobre Cr-TBC se muestra en la Figura 6. La adsorción de NO sobre Cr-BTC muestra un bucle de histéresis entre adsorción y desorción. La cantidad de NO adsorbido a 298K y 1 atm es $1,37 \text{ mmol g}^{-1}$. Este caso indica la más fuerte interacción de las moléculas de NO con los sitios de adsorción en Cr-BTC.

Ejemplo 4. Adsorción y desprendimiento de NO de $\text{M}_2(\text{dhtp})(\text{H}_2\text{O}) \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (M=Ni o Co o Zn, dhtp=ácido 2,5-dihidroxitereftálico, $x \sim 8$)

(a) Síntesis

Se obtuvieron cristales del compuesto $\text{M}_2(\text{dhtp})(\text{H}_2\text{O}) \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (M=Co) de un tamaño apropiado para la determinación estructural de un solo cristal reduciendo la relación molar de acetato de cobalto a ligando a 1:1. Se obtuvieron combinando una disolución de acetato de cobalto(II) (187 mg, 0,75 mmol) en agua (10 ml) y una disolución de ácido 2,5-hidroxitereftálico (149 mg, 0,75 mmol) en THF (10 ml) en un autoclave de acero revestido con teflón y calentando a 110°C durante tres días. Los cristales se aislaron después de filtración con un rendimiento del 54% (95 mg, 0,2 mmol) con respecto al cobalto.

La estructura para la estructura se puede ver tanto con exceso de agua (antes de la activación) como sin ella (después de la deshidratación). La activación de este compuesto requiere solo vacío para retirar el agua sin coordinar en la muestra (~29% en masa), calentando a continuación hasta alrededor de 110°C durante la noche para retirar el restante agua coordinada con el metal (~7%). Las variantes de la estructura con Ni y Zn se prepararon de un modo análogo.

Se llevó a cabo difracción de rayos X de polvo en $M_2(\text{dhtp})(\text{H}_2\text{O}) \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($M=\text{Co}$) y la gráfica coincidía completamente con el diagrama de XRD publicado. Se llevó a cabo también análisis termogravimétrico de $\text{Co}_2(\text{dhtp})(\text{H}_2\text{O}) \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($x \sim 8$) y los resultados se muestran en la Figura 7. La primera pérdida de masa se puede atribuir a agua y posiblemente a algún exceso de ácido 2,5-dihidroxiterftálico aún presente en la estructura pero sin coordinar. La segunda pérdida de masa es la destrucción de la estructura.

(b) Medidas de Adsorción/desorción de NO

La adsorción/desorción de NO gaseoso en MFO de Co se midió usando un sistema de adsorción gravimétrico. Una microbalanza de CI Instruments se estabilizó térmicamente para eliminar el efecto del medio externo. La microbalanza tiene una sensibilidad de $0,1 \mu\text{g}$ y reproducibilidad de $0,01\%$ de la carga. La presión del sistema de adsorción se monitorizó por medio de dos medidores Edwards Active BOC de 1×10^{-8} - 1×10^{-2} y 1×10^{-4} - 1×10^3 mbar, respectivamente. La muestra (~ 130 mg) se desgasificó inicialmente a 573K a 1×10^{-4} mbar hasta que no se observó más pérdida de peso. La temperatura de la muestra se disminuyó a continuación hasta 298K y se mantuvo constante por medio de un baño de agua circulante con una precisión de la temperatura de $\pm 0,02\text{K}$. La temperatura de regulación se mantuvo igual a la de la muestra para minimizar la influencia de la diferencia de temperatura sobre las lecturas del peso, y la temperatura de la muestra se monitorizó usando un termopar del tipo K, localizado cerca de la cubeta (<5 mm) de la muestra. La variación de la temperatura de la muestra fue mínima ($<0,1\text{K}$) en todo el experimento. Se introdujo NO gaseoso dentro del sistema hasta que se consiguió la presión deseada, y se midió la captación de masa de la muestra en función del tiempo hasta que se consiguió el equilibrio de adsorción. De esta manera se recogió una isoterma de adsorción aumentando incrementalmente la presión y anotando la ganancia de masa de la muestra en el equilibrio. La desorción del óxido nítrico gaseoso adsorbido en las muestras se realizó disminuyendo gradualmente la presión del sistema hasta un valor deseado (hasta 2×10^{-2} mbar).

(c) Cuantificación del desprendimiento de NO por quimioluminiscencia.

Se realizaron medidas de óxido nítrico usando un analizador de óxido nítrico por quimioluminiscencia Sievers NOA280i. El instrumento se calibró haciendo pasar aire a través de un filtro cero (Sievers, <1 ppb de NO) y $89,48$ ppm de NO gaseoso (Air Products, nitrógeno de balance). El caudal se fijó a 200 ml/min con una celda de presión de $8,5$ torr y una presión de oxígeno de $42,03$ kPa. Para medir el desprendimiento de NO de polvos de MOF, se hizo pasar nitrógeno gaseoso de humedad conocida sobre los polvos y el gas resultante se dirigió al analizador y se registró la concentración de NO en ppm o ppb.

Los resultados de la isoterma de adsorción/desorción para $M_2(\text{dhtp})(\text{H}_2\text{O}) \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($M=\text{Co}$) se muestran en la Figura 8.

Como se puede ver el compuesto de Co actúa como algunas de las zeolitas que se han investigado previamente (pero solo adsorben $1,5$ mmol). La MOF de Co adsorbe cerca de 6 mmol/g (es decir, 4 veces más que las mejores zeolitas). El NO irreversiblemente adsorbido (es decir, aquel NO no desprendible simplemente reduciendo la presión) es ~ 5 mmol/g de MOF, de nuevo significativamente más que cualquier otro material ya preparado.

El suministro de NO al exponer a un detonante (en este caso una cantidad controlada de agua como se describió anteriormente) y la medida usando quimioluminiscencia se pueden ver en la Figura 9 que representa el perfil acumulativo de desprendimiento de NO para $M_2(\text{dhtp})(\text{H}_2\text{O}) \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($M=\text{Co}$). El material está desprendiendo aún cantidades biológicamente significativas de NO después de 30000 segundos. Los resultados indican que aproximadamente 5 mmol/g están siendo desprendidos (es decir, todo el NO irreversiblemente almacenado es desprendible en contacto con agua). Esto es una vez más, significativamente más que cualquier otro material hasta ahora publicado.

El compuesto de níquel $M_2(\text{dhtp})(\text{H}_2\text{O}) \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($M=\text{Ni}$) adsorbe incluso ligeramente más NO, con una capacidad máxima de adsorción de >7 mmol/g y una capacidad de adsorción irreversible de >6 mmol/g (Figura 10). El perfil de quimioluminiscencia para $M_2(\text{dhtp})(\text{H}_2\text{O}) \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($M=\text{Co}$) entre 20000 y 30000 segundos después de que comenzó el experimento. Los resultados muestran que el material aún está desprendiendo NO significativo a 30000 segundos (~ 2 ppm en las citadas condiciones). Después de 337.000 segundos la lectura de la luminiscencia aún estaba significativamente por encima de la línea base ($0,038$ ppm). Los perfiles de desprendimiento del NO suministrado al exponerlo a la humedad muestran que esencialmente todo el NO "irreversiblemente" adsorbido se suministra en estas condiciones (6 mmol/g) (véase la Figura 11 que muestra la isoterma de adsorción/desorción para $M_2(\text{dhtp})(\text{H}_2\text{O}) \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($M=\text{Ni}$). Esta es la mayor capacidad desprendible registrada hasta ahora para cualquier material.

La Figura 12 muestra el perfil de desprendimiento acumulativo de NO medido por quimioluminiscencia para $M_2(\text{dhtp})(\text{H}_2\text{O}) \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($M=\text{Ni}$) y la Figura 13 muestra el perfil de quimioluminiscencia para $M_2(\text{dhtp})(\text{H}_2\text{O}) \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ($M=\text{Ni}$) entre 20000 y 30000 segundos después de que comenzara el experimento. Los resultados muestran que el material aún está desprendiendo NO significativo a los 30000 segundos ($\sim 0,7$ ppm en las citadas condiciones). Después de 141.500 segundos la lectura de la quimioluminiscencia estaba aún significativamente por encima de la línea base ($0,017$ ppm).

Tanto para los materiales de $M=\text{Co}$ como de $M=\text{Ni}$ el NO se está desprendiendo aún en cantidades biológicamente

relevantes entre 30000 y 80000 segundos después de que comenzara el experimento.

Los resultados demuestran que las capacidades de adsorción de NO son extremadamente grandes para los materiales, la capacidad de NO desprendible aquí es muy grande (>5 veces la de las zeolitas) y el desprendimiento dura mucho tiempo (el material aún está desprendiendo cantidades significativas de NO después de 3-4 días en las condiciones experimentales).

Ejemplo 5. Adsorción y desprendimiento de NO de CuSIP ($[\text{Cu}_2(\text{OH})(\text{SIP})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en la que SIP=5-sulfoisofthalato)

Experimental

1. Síntesis de CuSIP

CuSIP: $[\text{Cu}_2(\text{OH})(\text{SIP})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. En una síntesis típica, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (Alfa Aesar 98%) (2.42g) y ácido 5-sulfoisofthalico, sal de sodio (NaH_2SIP) (Aldrich, 95%) (2.68g) se disolvieron en 12 ml de una disolución de EtOH/ H_2O (50:50). La mezcla se calentó en un autoclave revestido de teflón de 50 ml a 383K durante 5 días, seguido de enfriamiento natural hasta temperatura ambiente. La producción se sonicó en una disolución de 100 ml de EtOH/ H_2O durante 5 minutos y a continuación se filtró a vacío. Los cristales acuosos se recogieron y se secaron en aire.

2. Desorción a temperatura programada (TPD)

La desorción a temperatura programada (TPD) se llevó a cabo usando un sistema NETZSCH STA449C TG conectado a un espectrómetro de masas PFEIFFER vacuum ThermoStar con un capilar de vidrio de cuarzo calentado a 453K. Se usaron ~10 mg de muestra para los experimentos de TPD. La muestra se calentó a una velocidad de 5K min^{-1} en un caudal de argón (45 ml min^{-1}) hasta 1073K después de que el sistema de TG se sometiera a vacío tres veces y se purgara usando argón gaseoso seco (35 ml min^{-1}). Las especies con m/z: 28 (CO), 44 (CO_2); 48 (SO_2) y 64 (SO_3) se monitorizaron durante el experimento.

3. Isotermas de adsorción/desorción de NO

Se midieron las isotermas de adsorción y desorción de NO en las muestras usando un sistema de adsorción gravimétrico compuesto de una microbalanza CI integrada con un estabilizador térmico, reactor, líneas de vacío, termostatos y transductores de presión. La balanza tiene una sensibilidad de $0,1\text{ }\mu\text{g}$ y una reproducibilidad de 0,01% de carga. Se desgasificaron ~ 50 mg de CuSIP a vacío (10^{-4} mbar) a 423K previamente a la adsorción de NO hasta que no se observó más pérdida de peso. El NO gaseoso seco (Air Liquide, 99,5%) se introdujo a continuación en el sistema de adsorción. Las isotermas de adsorción de NO se obtuvieron controlando el equilibrio de adsorción a diferentes presiones deseadas hasta 1 bar. La desorción se efectuó reduciendo la presión de NO en el sistema de adsorción hasta los valores deseados hasta alcanzar el equilibrio.

4. Experimentos de almacenamiento de NO

Las muestras se deshidrataron a 423K a vacío en viales para un día, seguido de exposición a NO gaseoso seco (Air Liquide, 99,5%) a ~1 atm durante 12 horas para el almacenamiento de NO. Los viales con muestras cargadas de NO se evacuaron repetidamente y se cargaron con argón tres veces y finalmente se sellaron a la llama.

5. Cuantificación del desprendimiento de NO por quimioluminiscencia

El NO almacenado en las muestras se desprendió haciendo pasar nitrógeno gaseoso de una humedad dada a través del lecho de la muestra con un caudal de ~180 ml/min durante toda la medida. La concentración de NO desprendido se midió on line usando un analizador de NO por quimioluminiscencia Sievers NOA 280i, que funciona a una presión de la celda de 11,33 mbar y a una presión de oxígeno de 0,421 bar. El instrumento se calibró a cero NO gaseoso y a NO gaseoso estándar ($89,48 \pm 0,9\text{ ppm mol}$, Air Products) antes de las medidas de desprendimiento de NO.

Resultados

1. Desorción a temperatura programada de Cu-SIP (Figura 14)

La primera pérdida de peso es 5,6% en peso antes de 423K y la segunda es 5,38% en peso en el intervalo 423-508K. Cada pérdida de peso es equivalente a 0,003 moles de moléculas de agua por gramo de muestra. La CuSIP se descompone más allá de 560K para dar especies gaseosas de CO_2 y CO de los grupos $-\text{COO}$ rotos en un intervalo de 570-670K. Los clústeres de óxido de cobre puenteados con grupos $-\text{SO}_3$ se rompen en un amplio intervalo de 590-770K en la forma de SO_2 desprendido. No se detectaron las especies SO_3 en todo el experimento de TPD.

2. Isoterma de adsorción/desorción de NO (Figura 15)

La Figura 15 muestra la adsorción de NO, H_2 y CO_2 en CuSIP deshidratado a 423K. Esto muestra un nuevo

mecanismo de compuerta para la adsorción de NO en CuSIP.

La cantidad adsorbida a ~1 bar es ~0,55 mmol/g. Después de la desorción el NO residual permaneció a ~0,46 mmol/g. La isoterma de adsorción de NO mostró que se adsorbió poco NO a baja presión <~270 mbar (la presión de activación de la puerta). Después de eso, el NO comienza a ser gradualmente adsorbido en la muestra al aumentar la presión hasta llegar a ~0,55 mmol/g a ~1,06 bar. Este tipo de isoterma está relacionado con el denominado efecto "activación de la puerta" correspondiente a la estructura cristalina. No hay cantidades significativas de N₂ (77K), CO (298K) o CO₂ (298K) adsorbidas. La porosidad determinada por la adsorción de N₂ y CO₂ es muy baja pero el material tiene una porosidad significativa cuando se expone a NO a una presión mayor que la presión de activación de la puerta.

3. Desprendimiento de NO de CuSIP deshidratada a 423K (Figura 16)

La cantidad de NO desprendido de la muestra de CuSIP por desplazamiento con agua se midió on line por un método de quimioluminiscencia. La concentración de NO desprendido de ~20 g de muestra bajó de 140 ppm a 17 ppb después de un día de medida, pero aún continua. La cantidad total de NO desprendido durante dos días de medida es alrededor de 0,065 mmol g⁻¹. El análisis cinético del desprendimiento de NO mostró que la mayor parte de NO (62%) se desprendió con un coeficiente de velocidad de $4,4 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, el resto con $3,3 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$. Estos valores son mucho más bajos que los de las zeolitas y HKUST-1, indicando que el desprendimiento de NO de los materiales de CuSIP dura más. Puede ser debido a la lenta difusión de agua dentro de los lugares de NO ocupados o al efecto de activación de la puerta que provoca también que el NO se difunda con dificultad hacia el exterior de los materiales.

4. Estructuras cristalinas

Tabla 1. Datos^a cristalográficos para CuSIP (1)

	1
Fórmula	C ₈ H ₁₀ Cu ₂ O ₁₁ S
FW	441
T/K	293
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P21/n
V/Å ³	1337,53 (15)
Z	4
a/Å	7,2806 (5)
b/Å	18,2421 (11)
c/Å	10,1075 (6)
α/grados	
β/grados	94,8860 (10)
γ/grados	
Reflexiones recogidas	14565
Reflexiones independientes	3998
Reflexiones observadas	3140
R(int)	0,0739
R final [$I > 2\sigma(I)$]	0,0417
wR_2 final	0,0989
^a obtenidos con radiación de sincrotrón ($\lambda = 0,69110 \text{ Å}$) para 1.	

(1) $[\text{Cu}_2(\text{OH})(\text{SIP})(\text{H}_2\text{O})]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

La estructura cristalina de CuSIP muestra que el material es esencialmente no poroso en el estado tal como se preparó. Sin embargo, como se muestra en la Figura 17, hay moléculas de agua (Ow1) que se pueden retirar para proporcionar un sitio de coordinación para el NO (un sitio denominado accesible o de metal abierto). Dado que el NO es un gas que se coordina relativamente fuerte, a la presión de activación de la puerta hay suficiente NO para coordinarse con el cobre y la flexibilidad de la estructura misma entonces permite que el material se abra y capte más NO. Este procedimiento de activación de la puerta accionado por coordinación es nuevo por lo que nosotros sabemos. La combinación de la selectividad para el NO con este inusual mecanismo de adsorción hace a este material de gran interés.

Las Figuras 18a,b-20a,b muestran diferentes vistas de la estructura de CuSIP mostrando varias vistas y tamaños de canales en el material tal como se prepara.

Los experimentos indican que:

1. CuSIP es un nuevo sólido;

2. El material de CuSIP es extremadamente selectivo para la adsorción de NO después del correcto tratamiento de activación. No se adsorbieron ninguno de los otros gases ensayados;

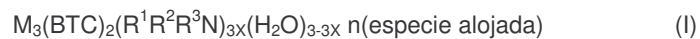
3. El mecanismo de adsorción de NO en Cu-SIP es un nuevo procedimiento de activación de la puerta accionado por coordinación.

Los ejemplos precedentes se proporcionan como realizaciones ilustrativas no limitantes de la presente invención, que no se debe considerar limitada por ellos.

REIVINDICACIONES

1. Un material que comprende una estructura organometálica que comprende óxido nítrico adsorbido.
2. Un material según la reivindicación 1, en el que los iones metálicos comprenden cualquiera de varios cationes metálicos o sus mezclas seleccionados de cationes de metal de transición, cationes de metal alcalino, cationes de metal alcalinotérreo y otros cationes metálicos apropiados, incluyendo cationes aluminio.
3. Un método para preparar un material organometálico que comprende óxido nítrico desprendiblemente adsorbido, comprendiendo dicho método las etapas de proporcionar dicho material organometálico y poner en contacto dicho material organometálico con óxido nítrico.
4. Un método según la reivindicación 3, en el que previamente al contacto con óxido nítrico, la estructura organometálica se activa total o parcialmente retirando las moléculas o especies alojadas de los poros y/o canales interiores de la estructura para permitir que se adsorba el óxido nítrico dentro de la estructura organometálica.
5. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, en el que las moléculas alojadas comprenden agua de modo que la activación de la estructura incluye la deshidratación parcial o total del material de la estructura.
6. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que el óxido nítrico se proporciona en forma de óxido nítrico gaseoso sustancialmente puro o en forma de una mezcla de óxido nítrico gaseoso y un gas portador.
7. Un material de estructura organometálica que comprende óxido nítrico desprendiblemente adsorbido para su uso en cirugía y/o terapia.
8. Una preparación farmacéutica, neutracética o cosmética que comprende un material de estructura organometálica que comprende óxido nítrico desprendiblemente adsorbido junto con un vehículo farmacéutico/neutracético/cosmético para ella.
9. El uso de un material de estructura organometálica que comprende óxido nítrico desprendiblemente adsorbido para la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.
10. Un artículo médico que comprende un material de estructura organometálica.
11. Un artículo médico según la reivindicación 10, en el que el artículo médico está revestido con el material de estructura organometálica.
12. El uso de un material de estructura organometálica que comprende óxido nítrico desprendiblemente adsorbido en una aplicación de higiene personal y/o cosmética.
13. Un producto cosmético y/o de higiene personal que comprende un material de estructura organometálica que comprende óxido nítrico desprendiblemente adsorbido.
14. Un método de preparación de un artículo médico, producto cosmético y/o de higiene personal que comprende las etapas de:
 - (i) proporcionar un artículo médico, producto cosmético y/o de higiene personal que comprende un material de estructura organometálica sin óxido nítrico adsorbido en él, y
 - (ii) poner en contacto dicho artículo médico, producto cosmético y/o de higiene personal con óxido nítrico.
15. Un método de desprendimiento de óxido nítrico que comprende las etapas de:
 - (i) proporcionar un material de estructura organometálica que comprende óxido nítrico desprendiblemente adsorbido; y
 - (ii) poner en contacto dicho material de estructura organometálica con un medio dentro del que se va a desprender dicho óxido nítrico.
16. Un método de preparación de un material de estructura organometálica, comprendiendo el método las etapas de:
 - (i) proporcionar y combinar dentro de un recipiente una sal metálica, un compuesto ligando, cloruro de colina y una urea; y
 - (ii) calentar los componentes combinados de la etapa (i) para proporcionar la estructura organometálica.
17. Un método según la reivindicación 16, en el que el material de la estructura organometálica tiene la fórmula

(I):



en la que,

M es un catión divalente;

5 BTC es bencenotricarboxilato;

$R^1R^2R^3N$ es una amina en la que R^1 , R^2 y R^3 son independientemente hidrógeno o un grupo orgánico;

(Especie alojada) es cualquier número de especies o moléculas independientemente seleccionadas presentes en los poros del material;

x es un número variable de 0 a 1 incluyendo cualquier fracción incremental entre 0 y 1; y

10 n es una variable que comprende de cero en adelante.

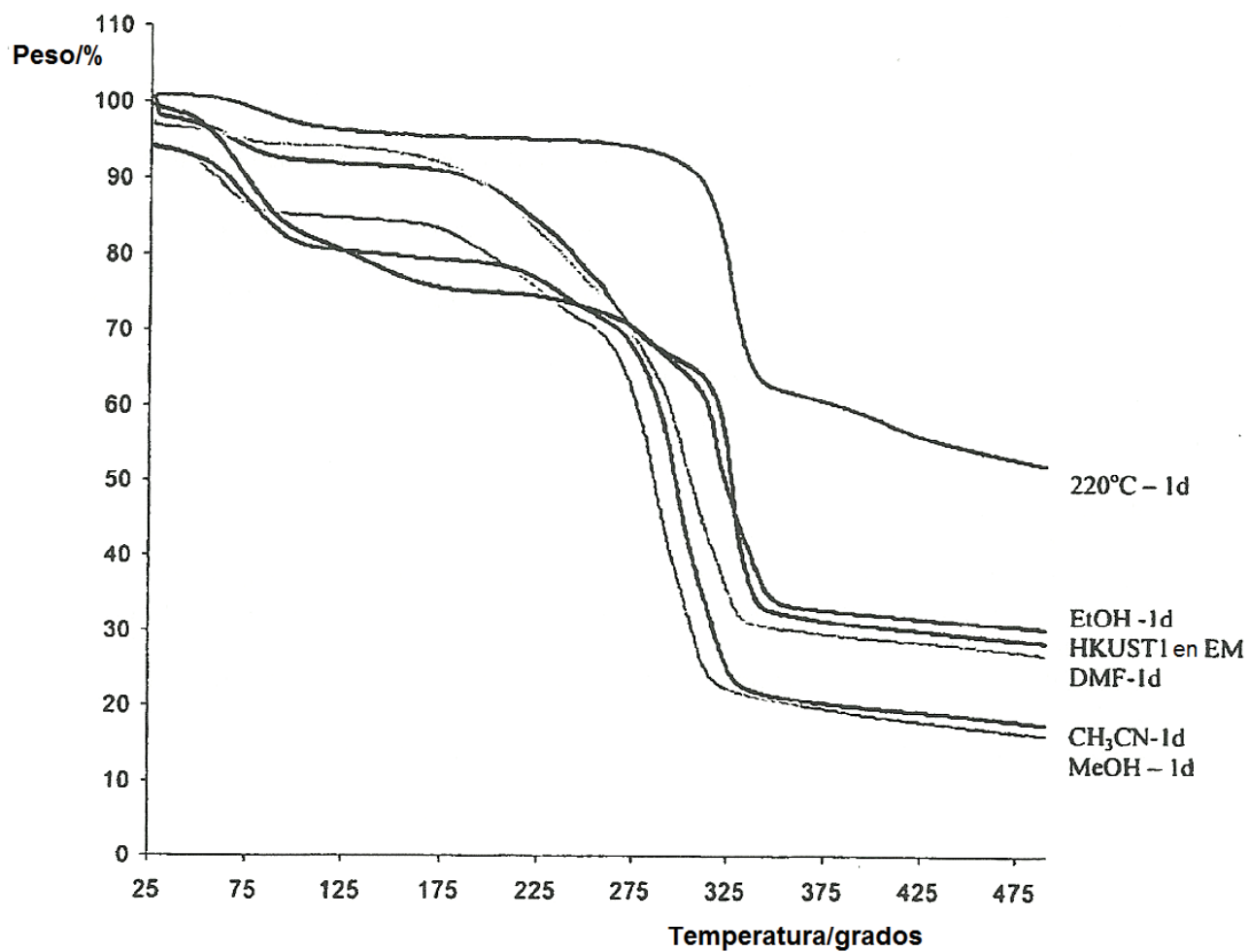


Figura 1

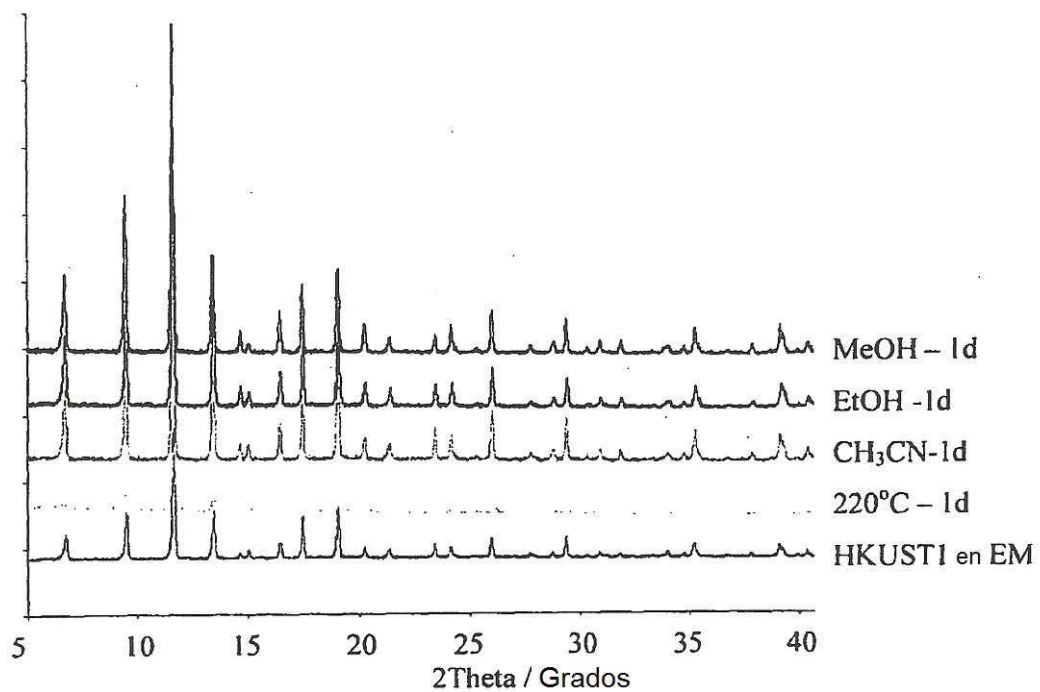


Figura 2

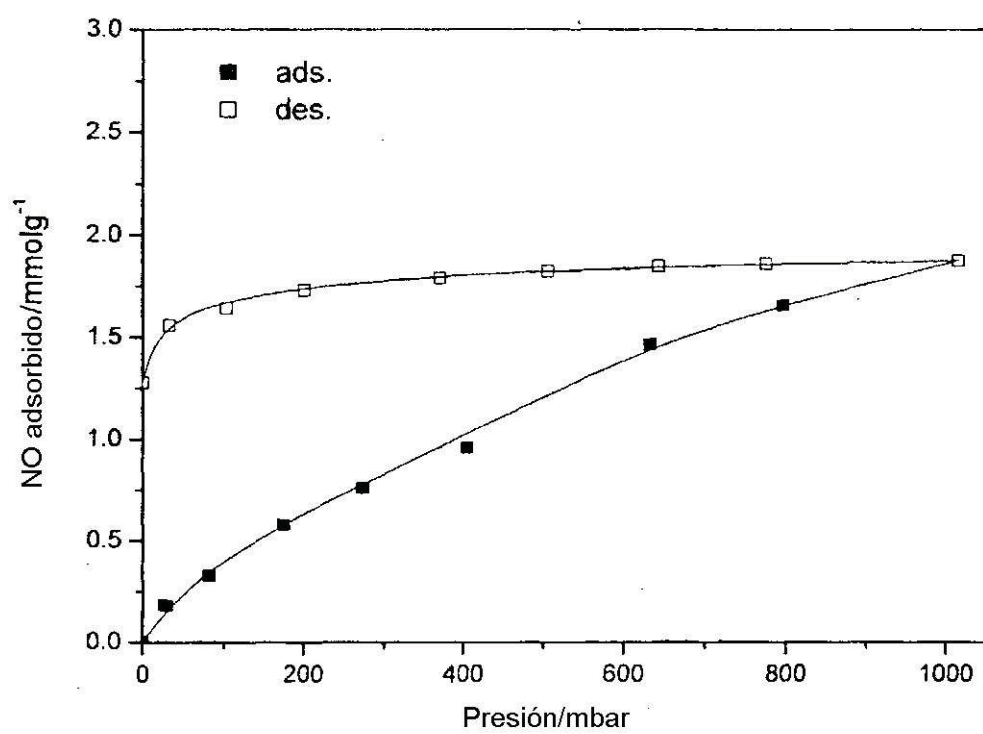


Figura 3

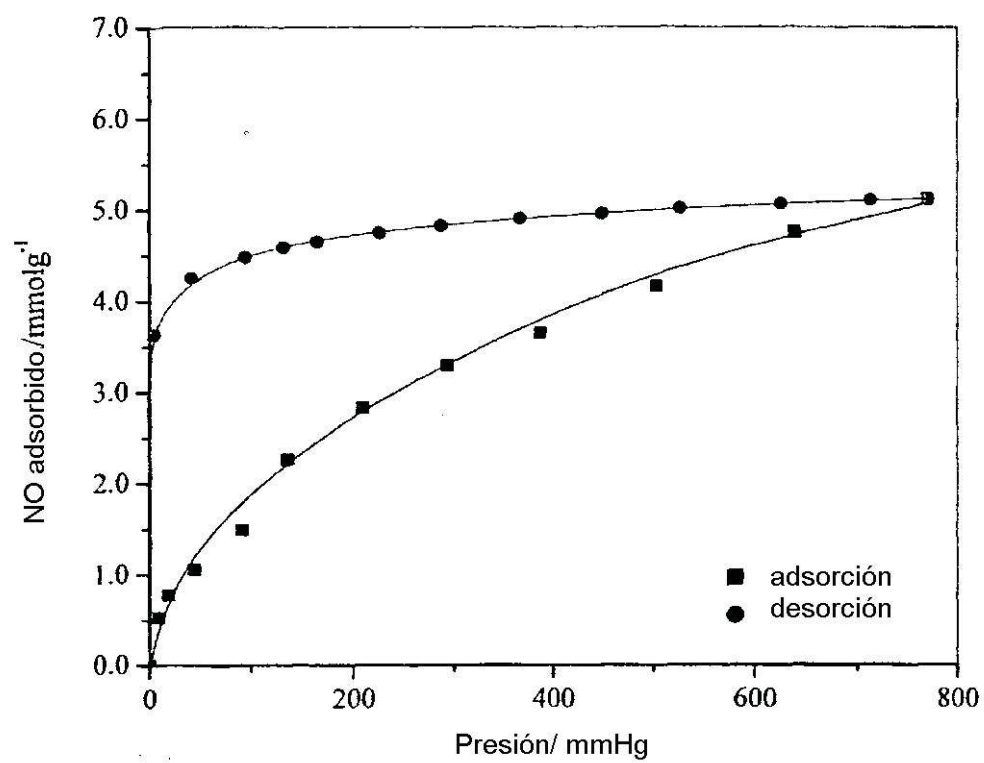
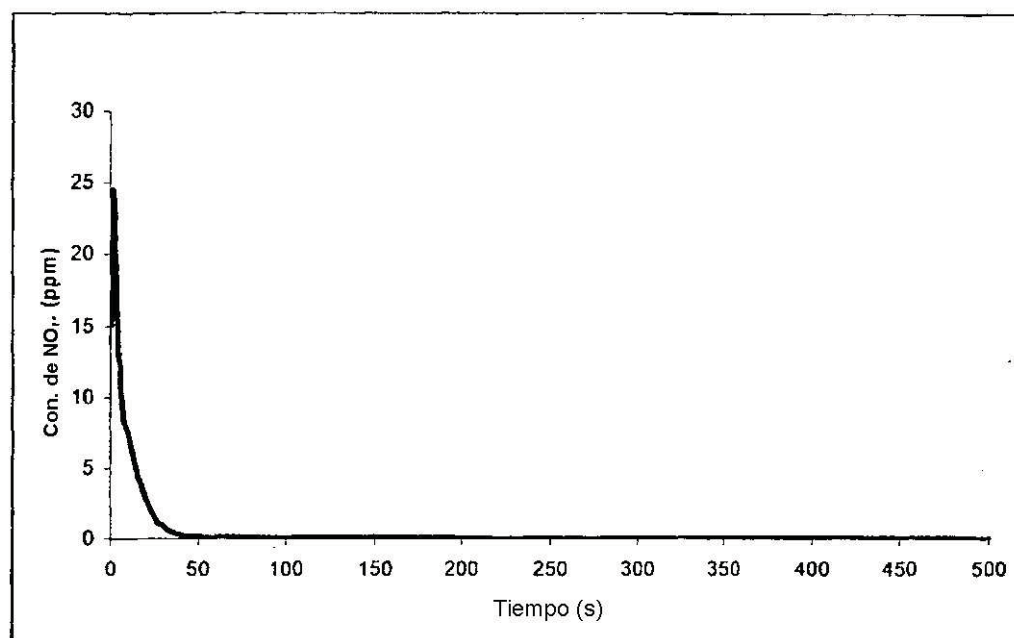


Figura 4

**Figura 5**

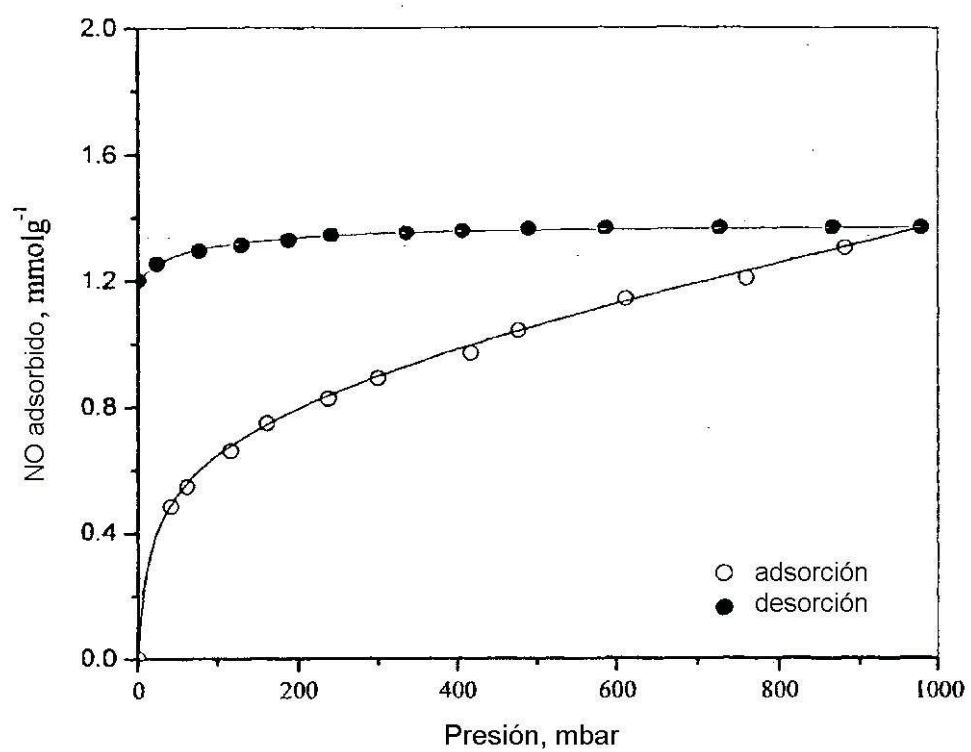
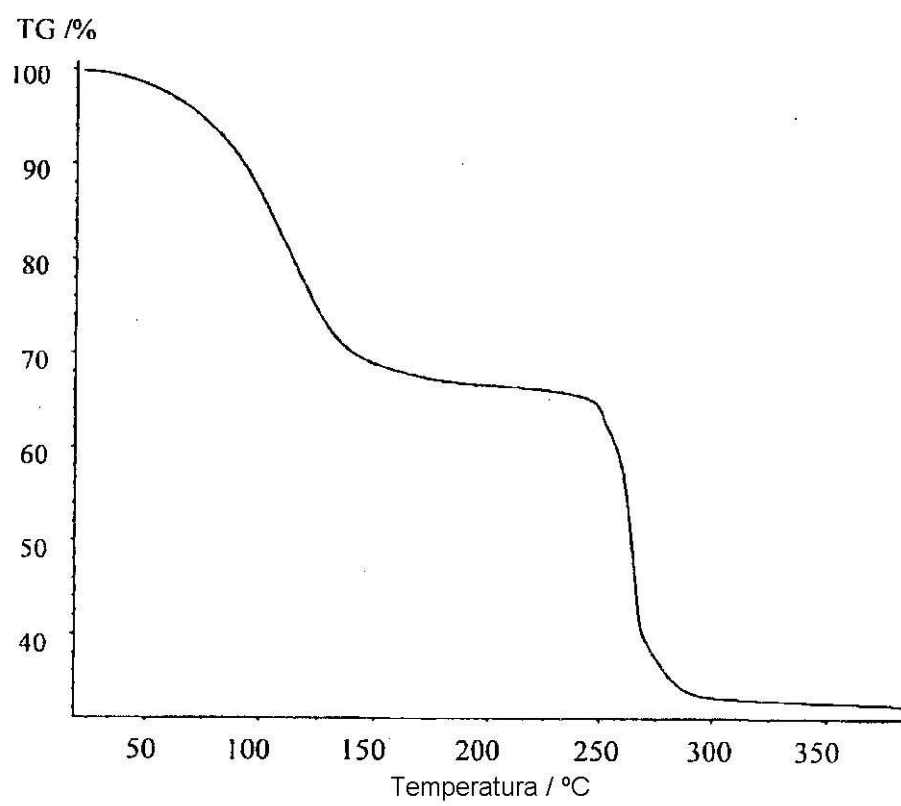


Figura 6

**Figura 7**

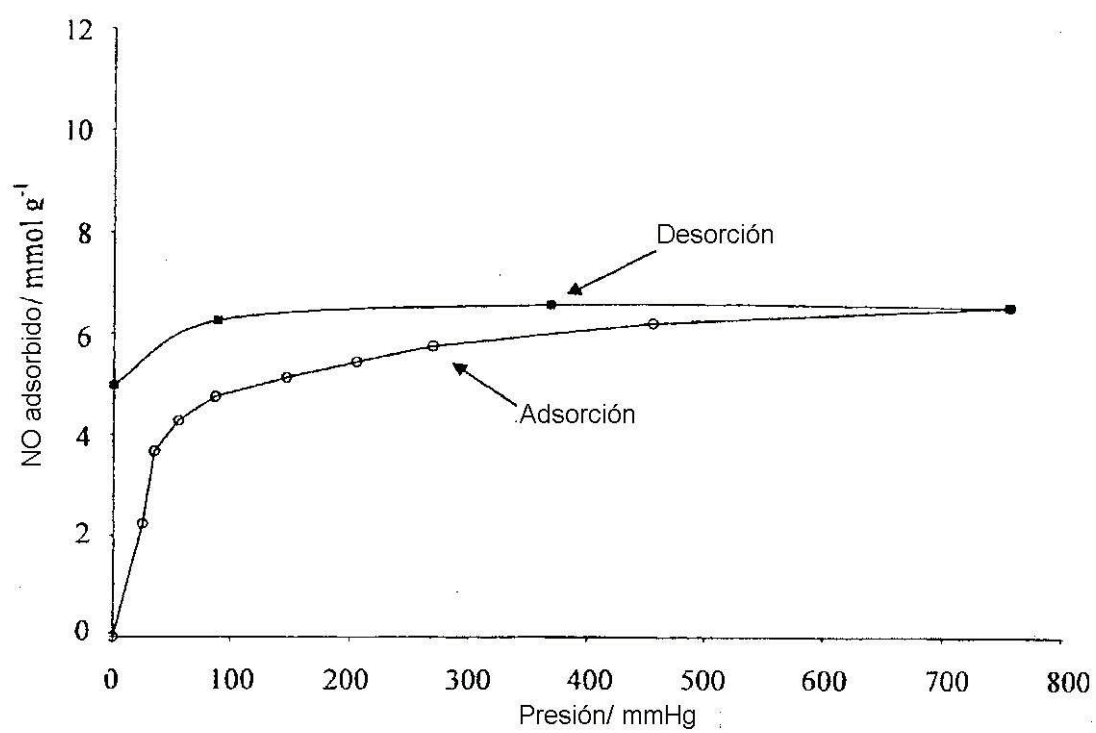


Figura 8

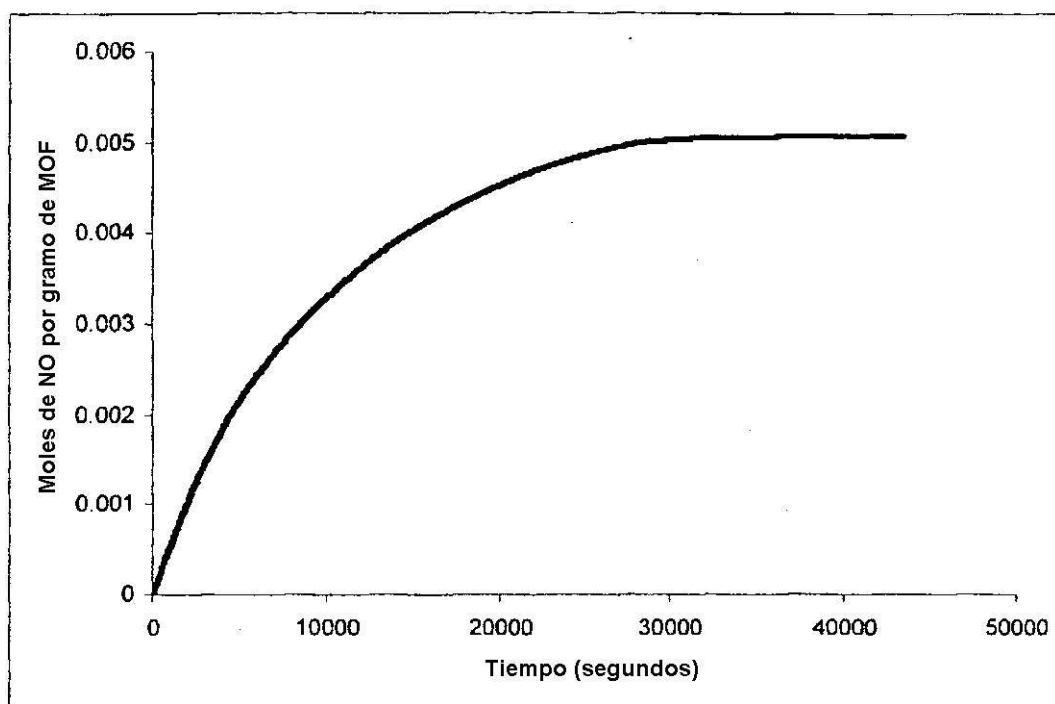


Figura 9

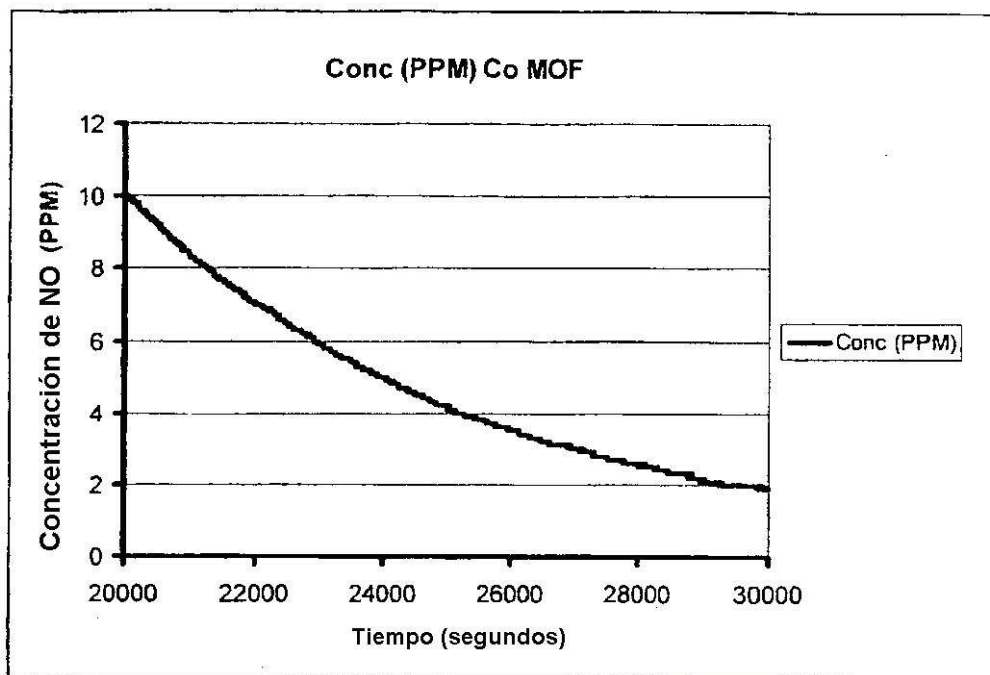


Figura 10

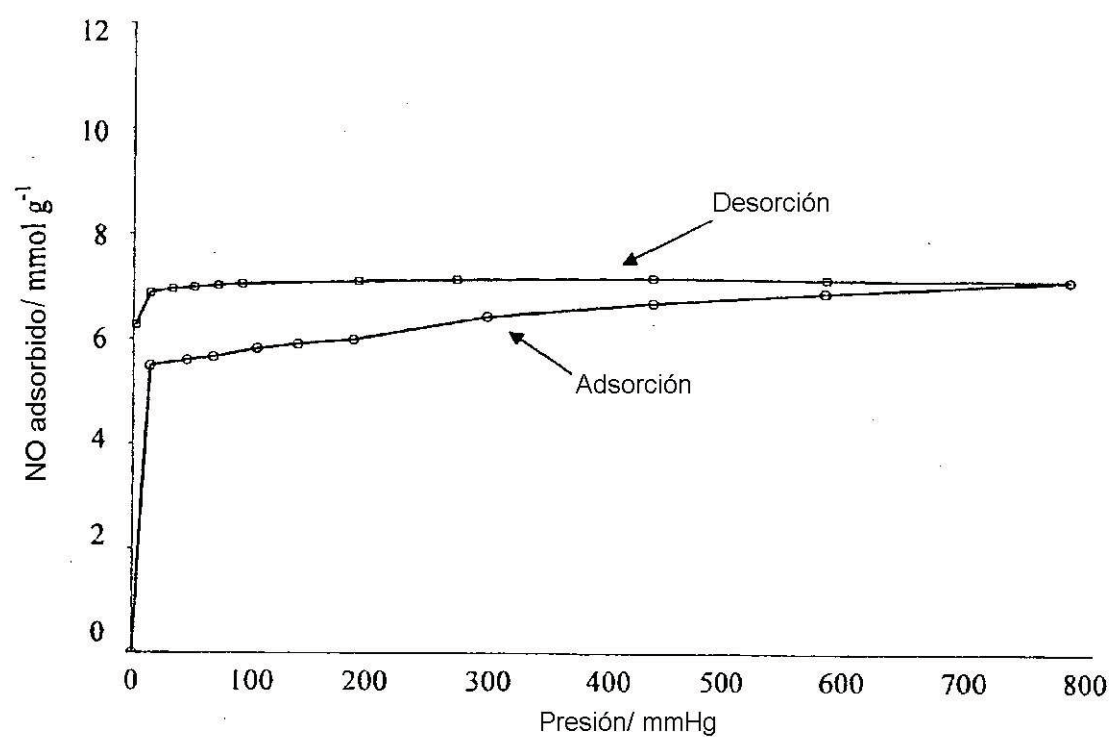


Figura 11

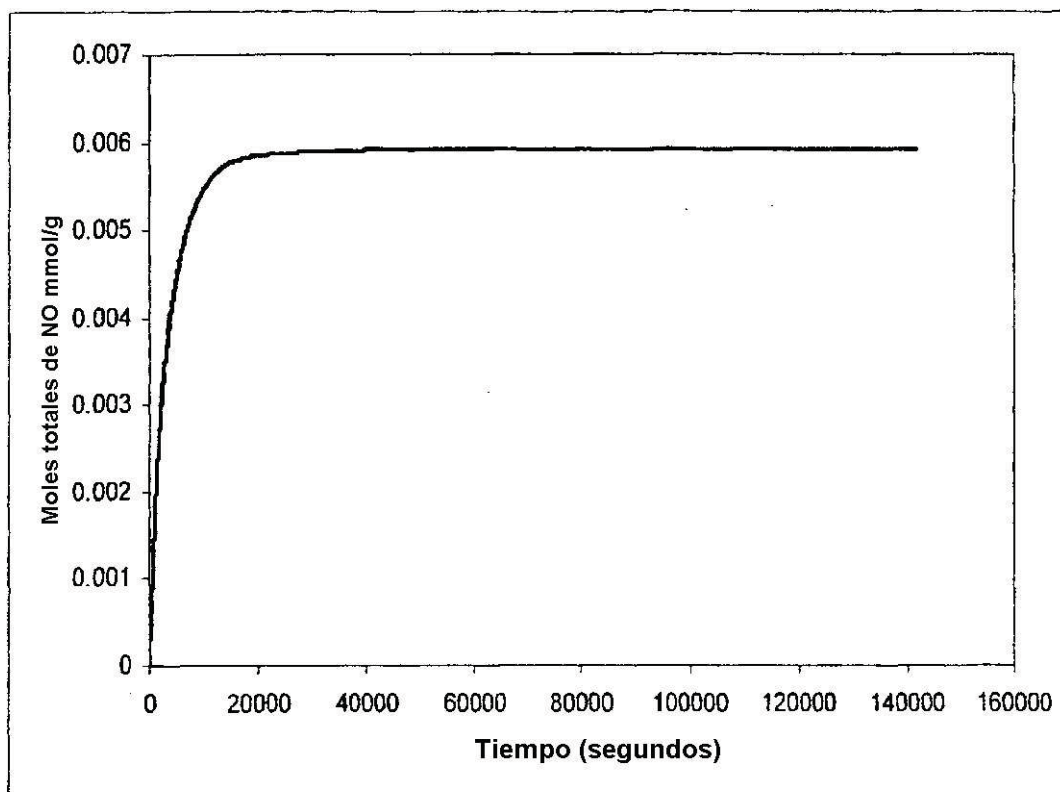


Figura 12

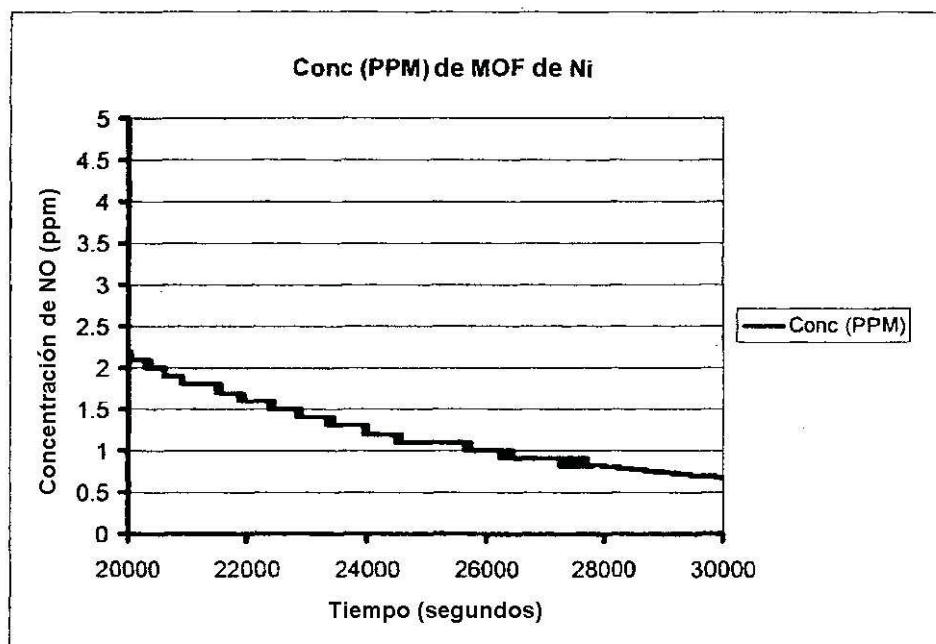


Figura 13

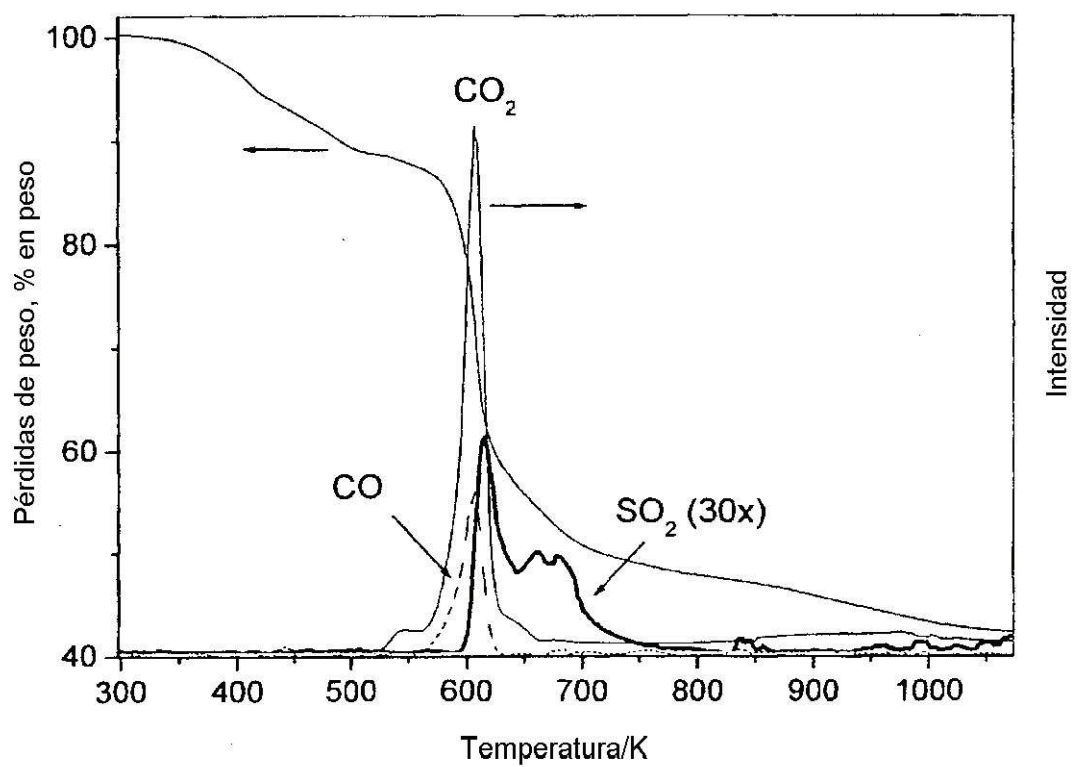


Figura 14

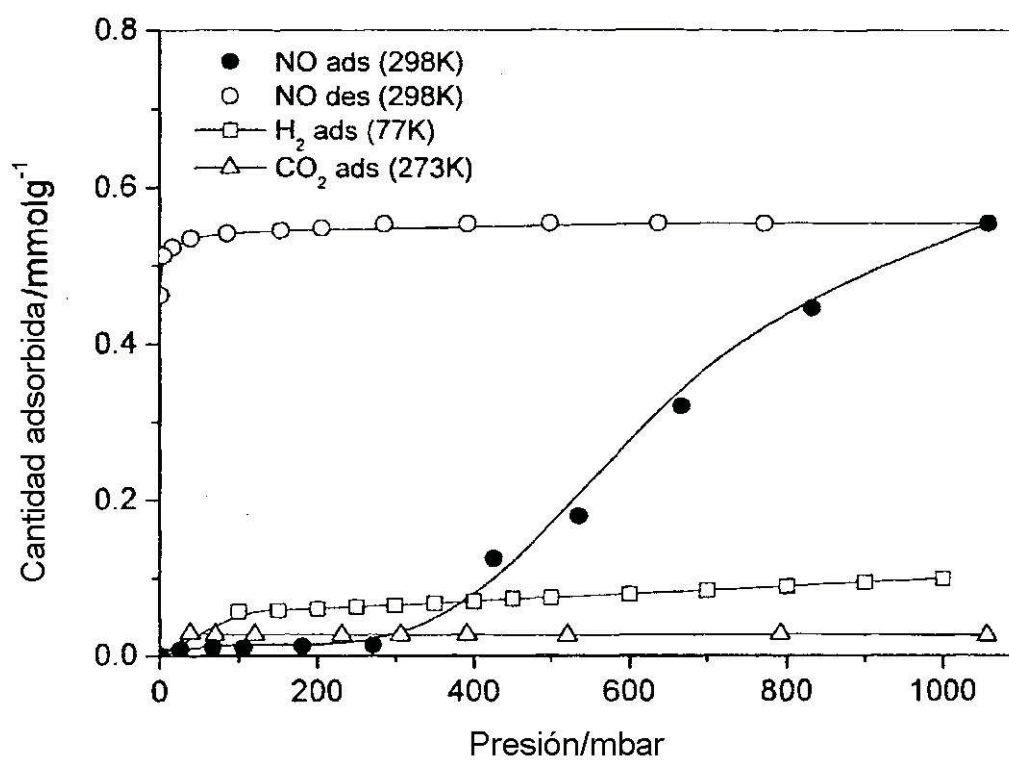


Figura 15

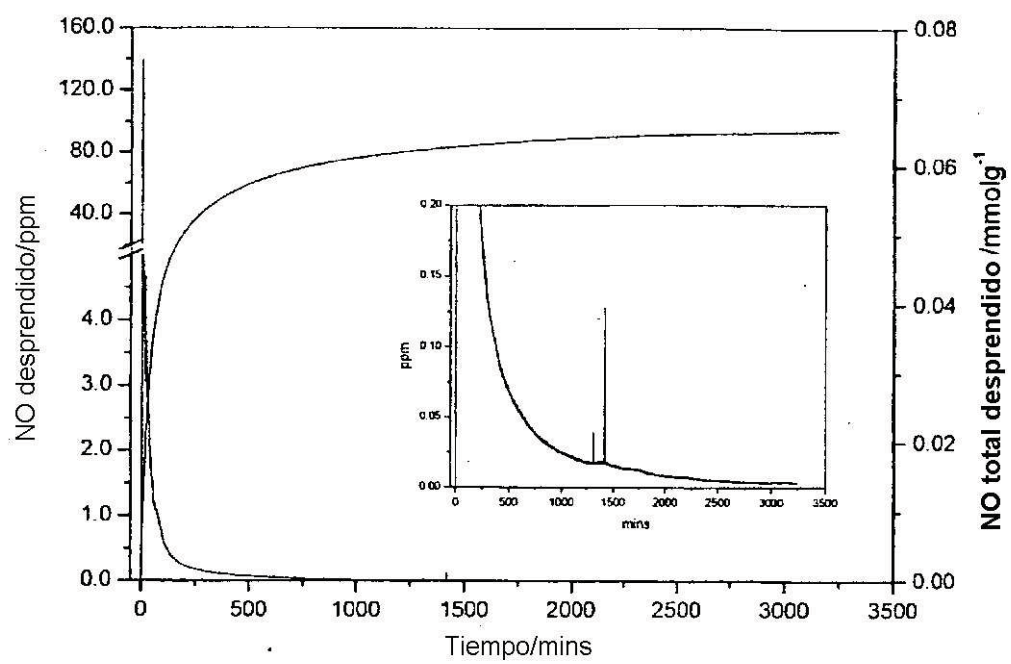


Figura 16

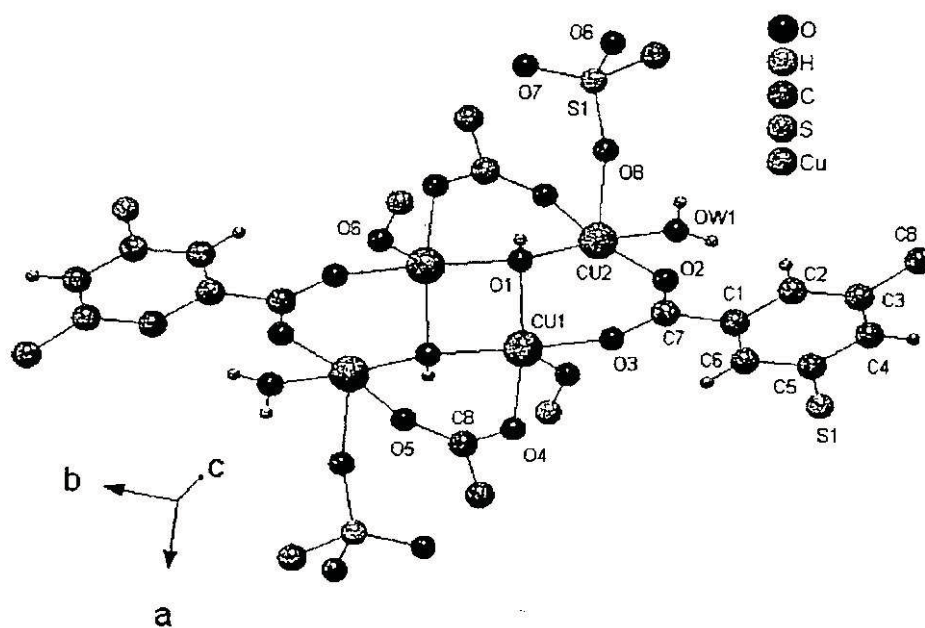


Figura 17

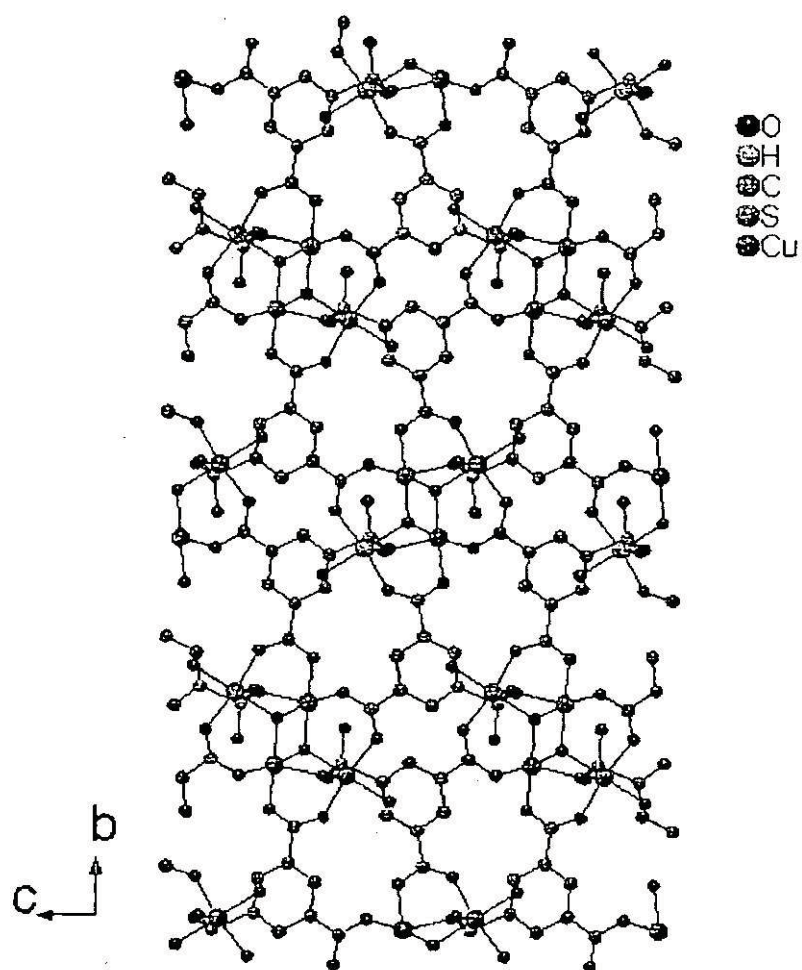


Figura 18a

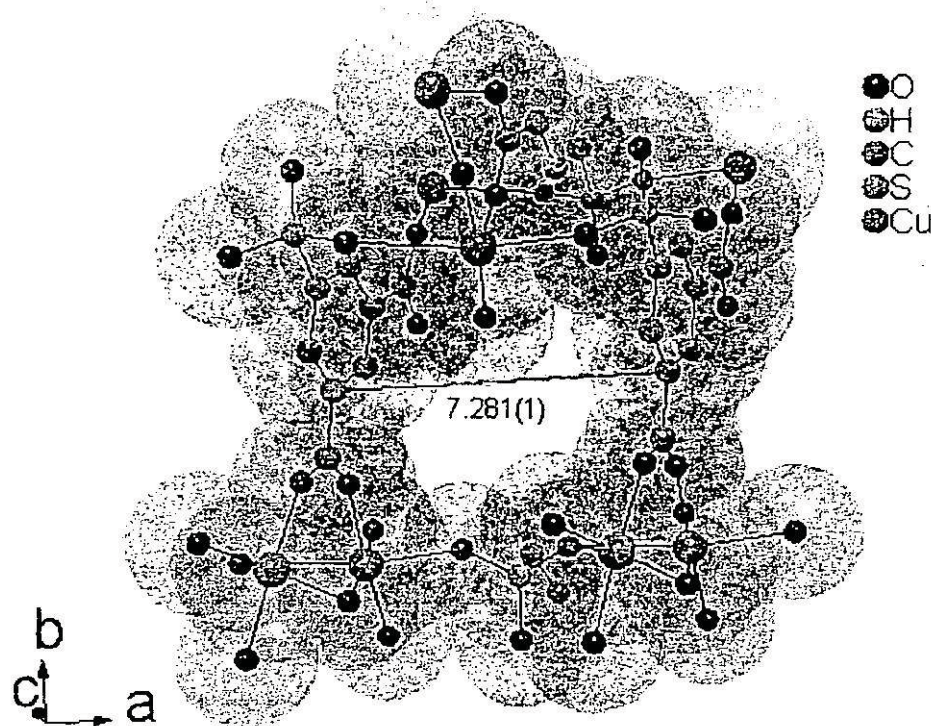


Figura 18b

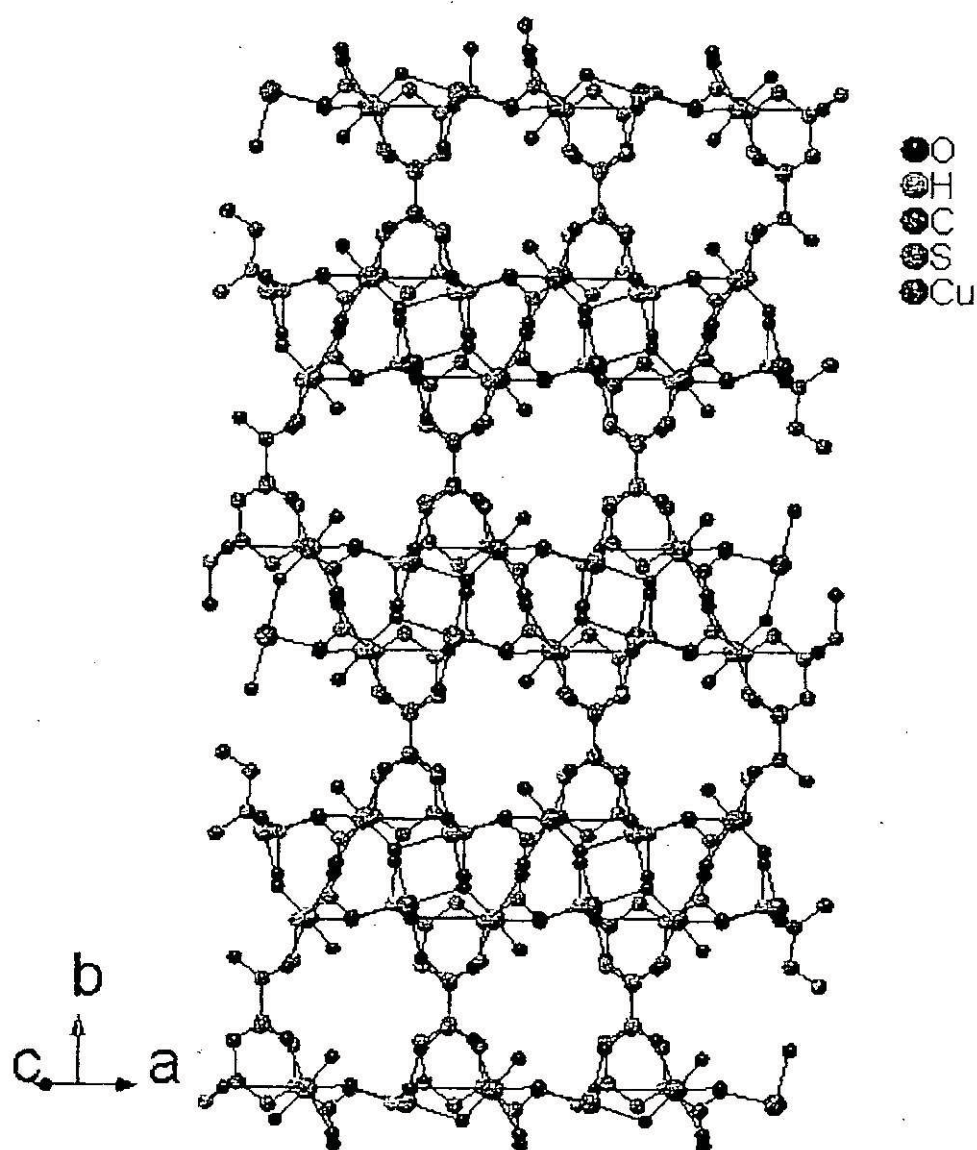


Figura 19a

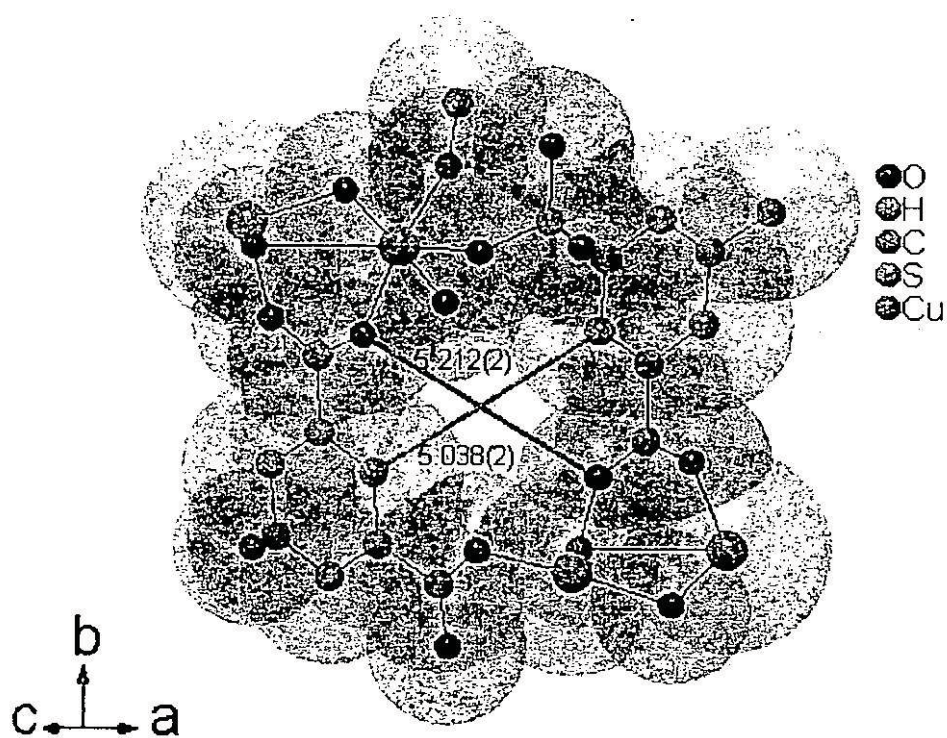


Figura 19b

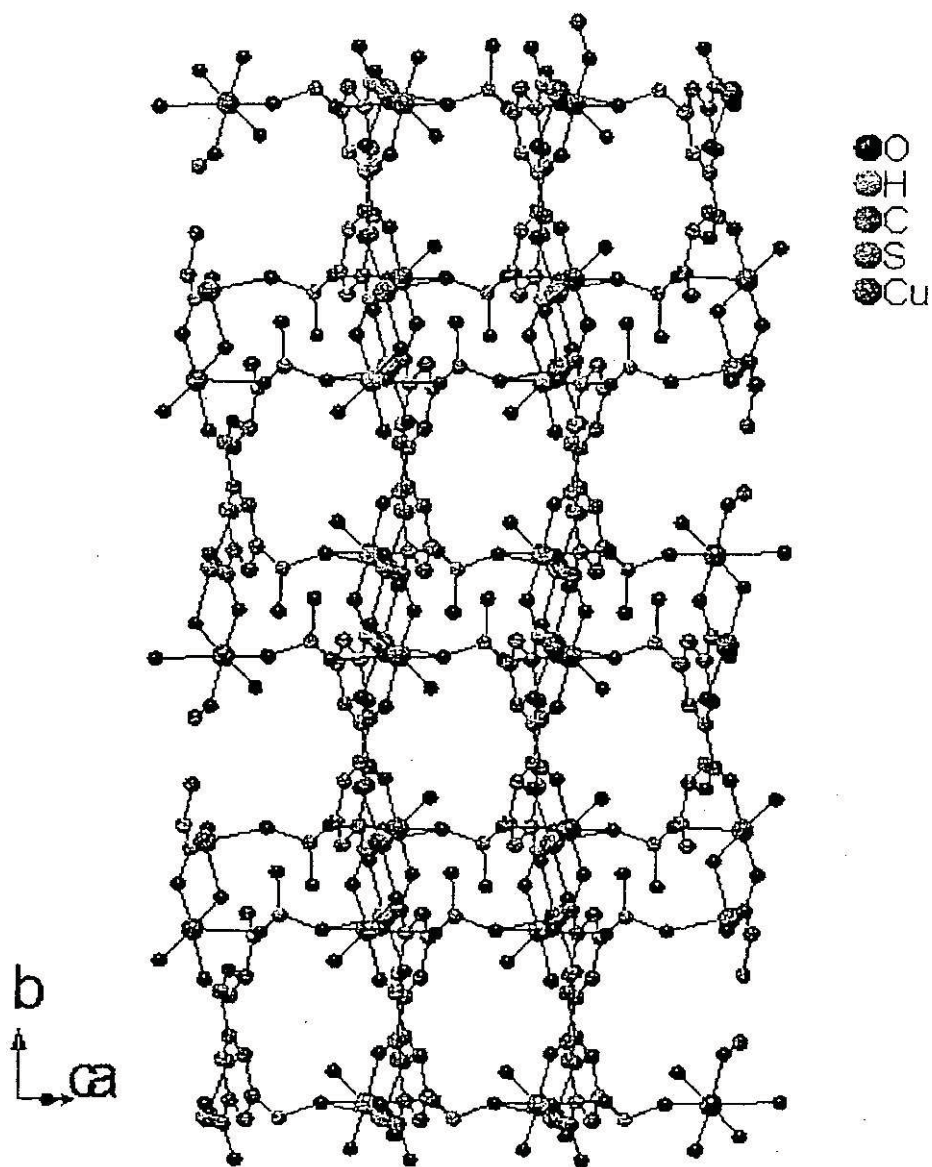


Figura 20a

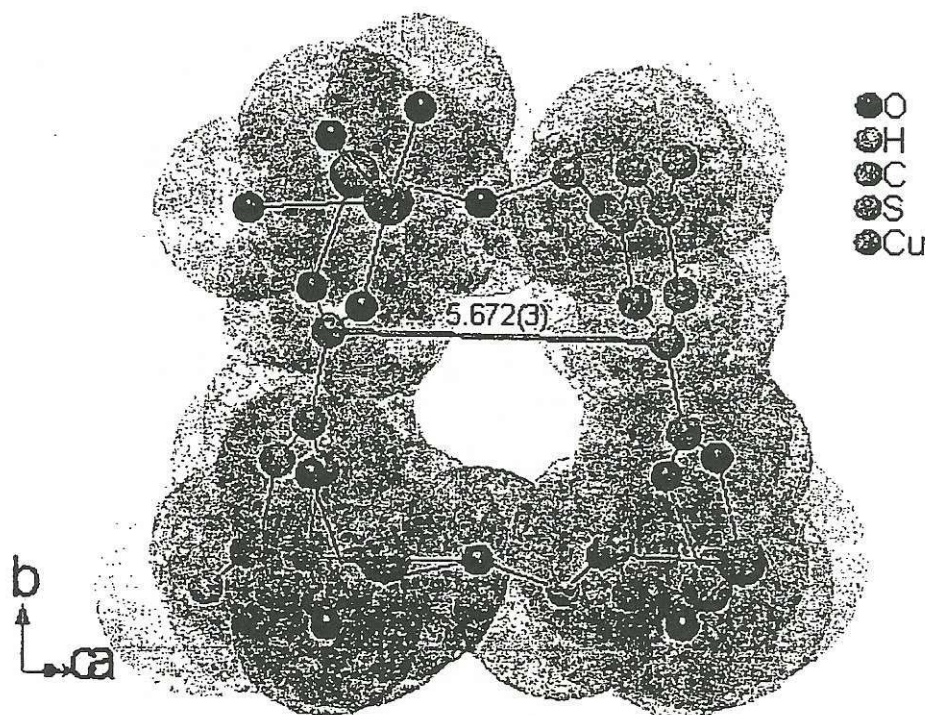


Figura 20b