

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 103**

51 Int. Cl.:

C08F 220/10 (2006.01)
C07F 3/00 (2006.01)
C07F 5/00 (2006.01)
C09D 4/00 (2006.01)
C09D 133/06 (2006.01)
C09J 4/00 (2006.01)
C09J 133/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2015** **E 15189035 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.06.2018** **EP 3006474**

54 Título: **Sólido poroso con superficie exterior injertada con un polímero**

30 Prioridad:

08.10.2014 EP 14188166

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
01.10.2018

73 Titular/es:

**COMMISSARIAT À L'ÉNERGIE ATOMIQUE ET
AUX ÉNERGIES ALTERNATIVES (25.0%)
Bâtiment le Ponant D, 25 rue Leblanc
75015 Paris, FR;
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (25.0%);
UNIVERSITÉ DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN-
EN-YVELINES (25.0%) y
UNIVERSITÉ PARIS-SUD 11 (25.0%)**

72 Inventor/es:

**BERTHELOT, THOMAS;
BELLIDO VERA, ELENA;
GREF, RUXANDRA;
HORCAJADA CORTES, PATRICIA;
SERRE, CHRISTIAN y
COUVREUR, PATRICK**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 684 103 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

Sólido poroso con superficie exterior injertada con un polímero

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con un sólido poroso, que se obtiene mediante el proceso de la invención, en donde el tamaño de los poros se modifica como máximo 20 %, como se mide preferentemente por BET, cuando se lleva a cabo la modificación de la superficie exterior. Dicho sólido poroso preferentemente es un sólido poroso cristalino, y más específicamente una red metal-orgánica (MOF) que tiene la superficie exterior modificada, dicha superficie exterior que se modifica mediante el injerto de un polímero sobre esta. La invención se relaciona además con un proceso para la preparación del sólido poroso modificado de la invención el cual comprende poner en contacto:

- 15 - un sólido poroso, en donde el sólido poroso es un sólido particular, que se selecciona preferentemente del grupo que comprende alúmina, hidroxiapatita, fosfato tricálcico (B-TCP), sílice, zirconia, titania y/o una Red Metal-Orgánica (MOF sólida); y
 - una solución precursora con polímero que comprende un iniciador de adhesión, y al menos un monómero polimerizable; en condiciones que permiten la formación de entidades radicales.

20 El sólido poroso modificado de la invención puede usarse, por ejemplo, para portar compuestos farmacéuticos y/o usarse como un agente de contraste. Además, puede usarse para aplicaciones en el campo de la cosmética. Puede usarse además para vectorización y/o monitoreo de compuestos farmacéuticos en un organismo vivo.

25 Antecedentes de la invención

El uso de portadores y vectores para moléculas de interés, especialmente moléculas con un efecto terapéutico o marcadores, se ha convertido en un problema importante para el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico o nuevos medicamentos. Específicamente, las moléculas de interés poseen características que afectan su farmacocinética y biodistribución y que no siempre son favorables o adaptables al medio en que se introducen. Estas características son, por ejemplo, propiedades fisicoquímicas, tales como labilidad (degradación, una fuerte tendencia hacia la cristalización...), pobre solubilidad en agua y/o características biológicas tal como importante unión a proteínas, pobre desviación a la barrera fisiológica, toxicidad o biodegradabilidad.

35 En este contexto, se desarrollaron nanoportadores originales a partir de materiales muy prometedores nunca antes usados en el campo biomédico: sólidos cristalinos porosos de híbridos orgánicos-inorgánicos denominados además como armazones metalorgánicas (MOF) (ver WO2009/077670, WO2009/077671 y WO2013/178954).

Las MOF son polímeros de coordinación híbridos cristalinos que comprenden unidades inorgánicas y ligandos orgánicos poliacomplejantes coordinados mediante enlaces ionocovalentes con los cationes. Estos materiales se organizan en armazones tridimensionales en las que las agrupaciones de metales se conectan periódicamente entre sí a través de ligandos espaciadores. Estos materiales usualmente son porosos y se usan en muchas aplicaciones industriales tales como almacenamiento de gases, adsorción líquida, separación de líquidos o gases, catálisis, etc.

45 Por ejemplo, recientemente se han desarrollado nanopartículas porosas de híbridos orgánicos-inorgánicos (nanoMOF) a base de carboxilato de hierro o imidazolato de zinc, para resolver algunos de los retos de galénicos. La investigación en esta área comenzó a partir de la afirmación de que aún existe un número de agentes activos con muy corta vida media plasmática, que difícilmente cruzan las barreras naturales del organismo, o que conducen a resistencia o toxicidad. Se propuso la nanoencapsulación como una alternativa interesante para la administración de estos agentes activos. Algunas de estas moléculas no podrían encapsularse exitosamente en los nanoportadores usados actualmente (liposomas, nanopartículas a base de polímeros o nanopartículas a base de compuestos inorgánicos...). La razón principal es la incompatibilidad de estas moléculas activas, en términos de suficiente interacción para encapsularse adecuadamente, con los materiales usados actualmente para desarrollar nanoportadores (tales como polímeros, lípidos o aceites). Otra razón es la liberación no controlada de las moléculas activas de provocación como consecuencia de la rápida difusión desde las nanopartículas hacia el medio acuoso debido, por ejemplo, a su considerable polaridad (tal como análogos de nucleósidos).

Las nanoMOF se forman, por ejemplo, a partir de unidades de hierro (III) que producen grandes jaulas anfífilas de tamaño definido (3 a 60 Å) mediante creación de puentes con ácidos policarboxílicos endo o exógenos, tales como ácido fumárico o ácido trimésico. Es posible modular sus tamaños de poro, estructura y microambiente interno (equilibrio hidrófilo/hidrófobo) mediante la variación de la naturaleza y la funcionalización de los ácidos carboxílicos usados en la síntesis de las nanoMOF.

Debido a sus volúmenes de poros y superficies específicas grandes, las nanopartículas o nanoMOF de carboxilato de hierro demostraron ser capaces de adsorber, mediante una simple impregnación en soluciones del principio activo, muy grandes cantidades de tal principio activo. Especialmente, ellas pueden adsorber más de 40 % en peso en el caso de

algunas moléculas hidrófilas, anfífilas o hidrófobas. Las moléculas terapéuticas que nunca antes se han encapsulado efectivamente (cantidades encapsuladas < 1 o como máximo 5 % en peso) son así capaces de encapsularse.

5 Se evidenció la degradabilidad de estas nanoMOF en el organismo y su biocompatibilidad. Por ejemplo, la inyección de dosis de hasta 220 mg/kg no reveló señales algunas de toxicidad en ratas (como se evaluó mediante el comportamiento animal, peso, histología, cambios en marcadores biológicos, metabolismo, biodistribución, eliminación). Además, se demostró la capacidad de estas nanoMOF para producir una señal de imagen *in vivo* de resonancia magnética (MRI). El contraste se atribuyó tanto a los átomos paramagnéticos de hierro como a canales interconectados llenos con agua, libres y/o coordinados con los sitios de los metales. Esta observación ha abierto perspectivas atractivas en teranóstico, para
10 monitorear *in vivo* el destino de las nanopartículas cargadas con ingredientes activos.

Puede hacerse referencia, por ejemplo, a la solicitud de patente internacional WO2009/077670 para una descripción de tales nanopartículas de MOF.

15 Se exploraron los métodos para la modificación de la superficie exterior de las nanoMOF para controlar su interacción con el ambiente vivo y permitir que ellas se direccionen selectivamente *in vivo*. Esto es importante en la medida en que las nanoMOF no modificadas se reconozcan rápidamente como cuerpos extraños y se eliminen después de pocos minutos por el sistema reticulo-endotelial (acumulación en el hígado y bazo).

20 La solicitud de patente internacional WO2009/077671 describe métodos de modificación de superficie de las nanoMOF. Por ejemplo, actualmente se propone adsorber cadenas lineales de polietilenglicol (PEG) sobre la superficie de las nanoMOF ya sea durante su síntesis o posterior a la síntesis. Esto produce nanoMOF "sigilosas", es decir, capaces de impedir acumulación en el hígado y bazo lo que conduce después a tiempos de circulación prolongados.

25 Sin embargo, esta estrategia de modificación de superficie tiene inconvenientes, principalmente debido a la naturaleza porosa de los materiales de las MOF, lo que conduce a la adsorción del agente superficial no solo sobre la superficie exterior de la nanopartícula sino además dentro de su porosidad y después a una pérdida del volumen de poros y el área superficial. Especialmente, se encontró que la capacidad de encapsulación disminuyó, y existe una mayor dificultad en controlar la liberación de ingredientes activos encapsulados en estas. Así, existe la necesidad de desarrollar técnicas distintas de la adsorción para la modificación de un sólido poroso mientras se mantiene buenas la encapsulación y las
30 capacidades de liberación de las moléculas de interés.

La solicitud de patente internacional WO2009/077671 describe además el uso de polímeros que portan grupos hidrófobos capaces de interactuar con la superficie exterior de las MOF (tal como porciones de dextrana injertadas con fluoresceína y biotina) para recubrir la superficie de las MOF. Sin embargo, los sólidos de MOF modificados resultantes carecen de estabilidad, especialmente en medio fisiológico, lo cual es un obstáculo para sus aplicaciones biomedicas *in vivo*. Existe la necesidad de tener métodos para la preparación de sólidos porosos modificados mientras se mantiene buena estabilidad en medio fisiológico.

40 La solicitud de patente internacional WO2013/178954 describe un método adicional de modificación de superficie de las nanoMOF. Especialmente, un agente de superficie que comprende al menos un grupo acomplejante se usa para modificar la superficie exterior de las nanoMOF. El agente de superficie se enlaza a las nanoMOF mediante formación de complejos con iones metálicos y ligandos orgánicos lo cual constituye la superficie exterior de las nanoMOF. Sin embargo, se encontró que, mediante este método, la elección del agente de superficie, y particularmente su dimensión en vista del tamaño de poro, fue un parámetro importante a considerar, la modificación de las MOF para mantener la porosidad de estas estructuras. Ciertamente, se requiere tanto un tamaño del agente de superficie mayor que el tamaño del poro como grupos funcionales que permitan fuerte interacción entre el agente de superficie y la superficie exterior de la MOF. Además, mediante este método, no es posible controlar la polimerización en la superficie exterior de MOF, y como consecuencia, el grosor del recubrimiento de polímero. Así, existe la necesidad de tener un procedimiento versátil con
50 respecto a la elección del agente de superficie.

Existe así la necesidad de mejoras en términos de la funcionalización de la superficie exterior de los sólidos porosos, especialmente las partículas de las MOF. Particularmente, existe una necesidad real de compuestos mejorados capaces de evadir el sistema inmune y/o la captura rápida por ciertos órganos, tal como el hígado, lo que previene así su
55 acumulación en estos órganos, y capaces de vectorizar los ingredientes activos hacia objetivos específicos. Existe la necesidad de desarrollar sólidos porosos modificados que permitan retener la encapsulación y las capacidades de liberación, es decir retener la porosidad.

La finalidad de la presente invención es, precisamente, satisfacer estas necesidades e inconvenientes de la técnica anterior al proporcionar un sólido poroso con superficie exterior modificada, especialmente sólido de MOF cristalino poroso, usado como portador para moléculas de interés mientras se mantiene una buena estabilidad coloidal y una alta porosidad.

60 El solicitante inesperadamente evidenció que el método Graftfast® (WO2008/078052) de la invención permite en ciertas condiciones, obtener sólidos porosos modificados. Este método permite injertar químicamente un polímero en la superficie

de un soporte sólido. Este método se basa en reacciones químicas, esencialmente reacciones de radicales de quimisorción y polimerización, denominada en lo adelante como "reacción de tipo de copolimerización".

El método Graffast® puede implementarse mediante el uso de iniciadores de adhesión como únicas entidades de constitución y un monómero polimerizable por radicales.

Los iniciadores de adhesiones son moléculas capaces de ser quimiosorbidas en la superficie del sustrato mediante reacción con radicales y permitir el injerto indirecto de polímeros sobre cualquier tipo de superficie. Generalmente, el iniciador de adhesión incluye sales de diazonio con fuerte reactividad y asegura un enlace covalente robusto entre el polímero y el sustrato. La reacción de las sales de diazonio con un activador químico que tenga propiedades reductoras permite la reducción del diazonio y la generación de radicales. El activador puede ser un agente químico, pero además puede ser una condición física, tal como por ejemplo una temperatura dada o una fotoactivación.

El iniciador de adhesión activado en la forma de un radical puede reaccionar ya sea con la superficie, lo que forma una capa primaria de adhesión, o con un monómero polimerizable por radicales lo que permite la iniciación de la polimerización. La cadena de polímeros creciente en solución reacciona después con la capa de constitución de radicales anclada sobre la superficie.

El método Graffast® nunca antes se ha usado para injertar polímeros sobre sustratos porosos.

El método Graffast® puede implementarse mediante el uso de un iniciador de adhesión, en un disolvente, en presencia de un activador (lo que permite la formación de entidades radicales) y en presencia de monómeros polimerizables por radicales. El polímero simultáneamente se injerta y se sintetiza directamente en la superficie del sustrato.

Los iniciadores de adhesión y los monómeros usados para sintetizar e injertar el polímero sobre sustratos porosos se previeron que ciertamente obstruyeran los poros.

Contrario a lo que se previó, el solicitante sorprendentemente evidencia en la presente descripción que el injerto de un polímero sobre una superficie porosa mediante el método Graffast®, en ciertas condiciones, permite retener la porosidad.

Por lo tanto, esta invención se relaciona con la modificación de la superficie exterior de un sólido poroso, preferentemente un sólido de MOF, mediante la implementación de condiciones específicas del método Graffast®.

Ventajas

El procedimiento Graffast® es el método de elección para injertar selectivamente polímeros sobre la superficie exterior de un sólido poroso mientras se evita la intrusión dentro de las cavidades. Sin desear estar ligado a una teoría, dos rasgos fundamentales parecen obstaculizar la intrusión de los polímeros: (i) La interacción de los radicales del polímero con la superficie de la MOF (es decir fuerte interacción); y (ii) el aumento en el tamaño del polímero final con respecto a la ventana accesible de las nanoMOF como resultado del proceso de polimerización con radicales, lo que evita la intrusión.

Otra ventaja del método Graffast® es que permite la síntesis de polímeros ramificados o en forma estrellada. Este tipo de estructura de polímeros puede proporcionar interesantes propiedades sigilosas (Okhil K. Nag y Vibhudutta Awasthi, *Pharmaceutics*. 2013, 5(4), 542-569, Hrkach y otros, *Biomaterials*, 1997, 18(1), 27-30).

Además, el método Graffast® puede llevarse a cabo en medio acuoso. Esto es muy valioso para los productos resultantes que tienen aplicaciones en campos de cosméticos, farmacéuticos o médicos. Así, el método Graffast® aparece como un proceso ecológico muy fácil de implementar y conducir a partículas funcionalizadas con una buena estabilidad coloidal, que mejoran la biodisponibilidad en un sujeto de tales entidades cuando se usan como compuestos farmacéuticos.

Además, el activador, en el método Graffast®, frecuentemente es hierro. Esto es muy interesante ya que las MOF usadas para aplicaciones médicas se basan frecuentemente en iones de hierro. Por lo tanto, en modalidades en donde se usa hierro como activador, se evita la alteración de la estructura de la MOF y no se observa ningún problema toxicológico con tales materiales.

Otra ventaja del método Graffast® es la simple purificación de los sólidos porosos modificados de la invención. Como las sales de diazonio se usan preferentemente como iniciador de adhesión, se produce una liberación de N₂ a lo largo de la reacción de tipo de copolimerización. Sin desear estar ligados a una teoría, es de conocimiento del solicitante que este gas llega a alojarse en los poros del sólido poroso, lo que permite que los sólidos floten, y facilita la purificación.

Resumen

Esta invención se relaciona así con un proceso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un sólido poroso con una superficie exterior modificada por al menos un polímero; dicho polímero simultáneamente se sintetiza en solución y se injerta en la superficie exterior de dicho sólido, que comprende poner en contacto:

- un sólido poroso, en donde el sólido poroso es un sólido particular, que se selecciona preferentemente del grupo que comprende alúmina, hidroxiapatita, B-TCP, sílice, zirconia, titania y/o una MOF sólida; y
- una solución precursora con polímero que comprende un iniciador de adhesión, y al menos un monómero polimerizable;

5 en condiciones que permiten la formación de entidades radicales.

De acuerdo con una modalidad, dicho sólido poroso es una MOF sólida que comprende una sucesión tridimensional de unidades de la fórmula (I)



en donde

M es un ion metálico seleccionado del grupo que comprende Fe^{2+} , Fe^{3+} , Zn^{2+} , Zn^{4+} , Ti^{4+} , Zr^{4+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Gd^{3+} , Mn^{2+} , Mn^{3+} , Mg^{2+} , Ag^+ , Si^{4+} y Al^{3+} ;

15 **m**, **k**, **l** y **p** son números ≥ 0 elegidos para respetar la neutralidad de carga de la unidad; preferentemente, **m**, **k**, **l** y **p** son independientemente 0 a 4, por ejemplo, **m** y **p** son independientemente 1, 2 o 3 y/o **k** y **l** son independientemente 0 o 1;

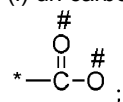
X es un ligando seleccionado del grupo que comprende OH^- , Cl^- , F^- , I^- , Br^- , SO_4^{2-} , NO_3^- , ClO_4^- , $R^1-(COO)_n^-$, $R^1-(SO_3)_n^-$, $R^1-(PO_3)_n^-$, en el que **R**¹ es un átomo de hidrógeno, un alquilo C1 a C8 lineal o ramificado, $n=1$ a 6; y

20 **L** es un ligando espaciador polifuncionalizado que comprende un radical **R**⁰ que porta **q** grupos **A**, en donde

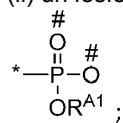
q es un entero que varía de 2 a 6;

cada aparición de **A** es independientemente:

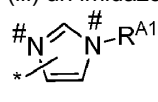
(i) un carboxilato



(ii) un fosfonato



(iii) un imidazolato



en donde **R**^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6;

en donde * indica el punto de unión del grupo A al radical **R**⁰;

en donde # indica los posibles puntos de unión del grupo A al ion metálico **M**;

R⁰ representa

35 (i) un radical de alquilo C1-12, de alqueno C2-12 o de alquino C2-12;

(ii) un radical arilo monocíclico o policíclico condensado o no condensado, que comprende de 6 a 50 átomos de carbono;

(iii) un heteroarilo monocíclico o policíclico condensado o no condensado, que comprende de 4 a 50 átomos de carbono;

el radical **R**⁰ que se sustituye opcionalmente con uno o más grupos elegidos independientemente en el grupo que comprende OH, NH₂, NO₂ o un radical alquilo C1-C6.

40 • con una solución precursora con polímero que comprende un iniciador de adhesión, y al menos un monómero polimerizable;

en condiciones que permiten la formación de entidades radicales.

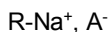
45 De acuerdo con una modalidad, las condiciones que permiten la formación de entidades radicales comprenden el uso de un agente reductor, preferentemente polvo de hierro.

De acuerdo con una modalidad, dicho disolvente de la solución precursora con polímero es agua, agua desionizada, agua destilada, acidificada o no, ácido acético, disolventes hidroxilados tales como etanol, glicoles líquidos de bajo peso molecular tales como etilenglicol y mezclas de estos.

50

De acuerdo con una modalidad, dicho iniciador de adhesión se selecciona de sales de arilo diazonio escindibles, sales de arilo amonio, sales de arilo fosfonio y sales de arilo sulfonio, preferentemente el iniciador de adhesión es una sal de 4-nitrobenzeno diazonio.

55 De acuerdo con una modalidad preferida, dicho iniciador de adhesión son sales de arilo diazonio escindibles de la Fórmula (II)



en donde,

A⁻ representa un anión monovalente,

R representa un grupo arilo,

preferentemente, el iniciador de adhesión es una sal de 4-nitrobenceno diazonio.

De acuerdo con una modalidad, dicho monómero polimerizable se selecciona de cualquier alqueno polimerizable por radicales que comprende (met)acrilato, estireno, acrilamida o dieno y derivados de estos; preferentemente el monómero polimerizable por radicales es monómero a base de (met)acrilato; con mayor preferencia es acrilato de poli(etilenglicol) metil éter o metacrilato de hidroxietilo.

De acuerdo con una modalidad, dicha solución precursora con polímero comprende un precursor del iniciador de adhesión, dicho precursor del iniciador de adhesión que permite la síntesis *in situ* del iniciador de adhesión antes de contactar con un sólido poroso.

La invención se relaciona además con un sólido poroso con una superficie exterior modificada por un polímero, que se obtiene por el proceso de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el tamaño de los poros se modifica como máximo 20 %, como se mide preferentemente mediante BET.

En una modalidad, la invención se relaciona con un sólido de MOF con una superficie exterior modificada por un polímero, en donde el tamaño de los poros se modifica como máximo 20%, medido preferentemente mediante BET.

Especialmente, la invención se relaciona con un sólido poroso con una superficie exterior injertada con un polímero, donde el polímero simultáneamente se sintetiza y se injerta sobre dicha superficie exterior, a través del contacto de:

- un sólido poroso; y

- una solución precursora con polímero que comprende un iniciador de adhesión, y al menos un monómero polimerizable;

en condiciones que permiten la formación de entidades radicales.

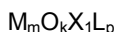
De acuerdo con una modalidad, la invención se relaciona con un sólido de MOF con una superficie exterior injertada con un polímero, donde el polímero simultáneamente se sintetiza y se injerta sobre dicha superficie exterior, a través del contacto de:

- un sólido de MOF; y

- una solución precursora con polímero que comprende un iniciador de adhesión, y al menos un monómero polimerizable;

en condiciones que permiten la formación de entidades radicales.

De acuerdo con una modalidad, dicho polímero se sintetizó y se injertó simultáneamente sobre dicha superficie exterior, a través del contacto de un sólido poroso que comprendía una sucesión tridimensional de unidades de la fórmula (I)



en donde

M es un ion metálico seleccionado del grupo que comprende Fe²⁺, Fe³⁺, Zn²⁺, Zn⁴⁺, Ti⁴⁺, Zr⁴⁺, Ca²⁺, Cu²⁺, Gd³⁺, Mn²⁺, Mn³⁺, Mg²⁺, Ag⁺, Si⁴⁺ y Al³⁺;

m, **k**, **l** y **p** son números ≥ 0 elegidos para respetar la neutralidad de carga de la unidad; preferentemente, m, k, l y p son independientemente 0 a 4, por ejemplo, m y p son independientemente 1, 2 o 3 y/o k y l son independientemente 0 o 1;

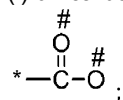
X es un ligando seleccionado del grupo que comprende OH⁻, Cl⁻, F⁻, I⁻, Br⁻, SO₄²⁻, NO₃⁻, ClO₄⁻, R¹-(COO)_n-, R¹-(SO₃)_n-, R¹-(PO₃)_n-, en el que **R**¹ es un átomo de hidrógeno, un alquilo C1 a C8 lineal o ramificado, n=1 a 6; y

L es un ligando espaciador polifuncionalizado que comprende un radical **R**⁰ que porta **q** grupos **A**, en donde

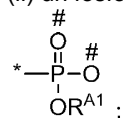
q es un entero que varía de 2 a 6;

cada aparición de **A** es independientemente:

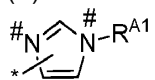
(i) un carboxilato



(ii) un fosfonato



(iii) un imidazolato



en donde R^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6;

en donde * indica el punto de unión del grupo A al radical R^0 ;

5 en donde # indica los posibles puntos de unión del grupo A al ion metálico M;

R^0 representa

un radical de alquilo C1-12, de alqueno C2-12 o de alquino C2-12;

10 un radical arilo monocíclico o policíclico condensado o no condensado, que comprende de 6 a 50 átomos de carbono;

un heteroarilo monocíclico o policíclico condensado o no condensado, que comprende de 4 a 50 átomos de carbono;

el radical R^0 que se sustituye opcionalmente con uno o más grupos elegidos independientemente en el grupo que comprende OH, NH_2 , NO_2 o un radical alquilo C1-C6;

15 - con una solución precursora con polímero que comprende un iniciador de adhesión, y al menos un monómero polimerizable;

en condiciones que permiten la formación de entidades radicales.

20 La invención se relaciona además con un dispositivo que comprende un sólido poroso como se describió anteriormente, tal como, por ejemplo, un dispositivo médico o un parche, en donde dicho sólido poroso comprende, preferentemente, un principio activo en sus poros.

La invención se relaciona con un medicamento que comprende un sólido poroso como se describió anteriormente, en donde dicho sólido poroso comprende, preferentemente, un principio farmacéuticamente activo en sus poros.

25 La invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende un sólido poroso como se describió anteriormente, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde dicho sólido poroso comprende, preferentemente, un principio farmacéuticamente activo en sus poros.

30 La invención se relaciona con un marcador para su uso en la formación de imágenes médicas que comprende un sólido poroso como se describió anteriormente.

La invención se relaciona con una composición cosmética que comprende un sólido poroso como se describió anteriormente, y al menos un excipiente cosméticamente aceptable, en donde dicho sólido poroso comprende, preferentemente, un principio farmacéuticamente activo en sus poros.

Definiciones

En la presente invención los siguientes términos tienen los siguientes significados:

40 - "aproximadamente" cuando precede a una cifra significa más o menos el 10 % del valor de dicha cifra.

- "injertado" se refiere a anclado químicamente por un enlace covalente. Una "superficie injertada con un polímero" significa que el polímero se une a la superficie por un enlace covalente. En la presente invención, una superficie injertada debe entenderse en contraste con una superficie recubierta, en donde el recubrimiento se adsorbe sobre la superficie. Por "injertado", no se refiere a "adsorbido" o "acomplejado".

45 - "reacción de tipo copolimerización" se refiere a un método mediante el cual se forma un polímero mediante la adición sucesiva de bloques de constitución de radicales libres. En una modalidad, la reacción de tipo copolimerización se realiza en presencia de un iniciador de adhesión y de un activador. En otra modalidad, la reacción de tipo copolimerización se realiza en presencia de al menos un iniciador de adhesión, al menos un monómero polimerizable y un activador.

50 - "iniciador de adhesión" se refiere a una molécula orgánica capaz, bajo ciertas condiciones, de ser quimioadsorbida en la superficie de un material poroso, especialmente un material de MOF, mediante un injerto químico de radicales, y que comprende una función reactiva con respecto a otro radical después de la quimioadsorción. Un iniciador de adhesión es, por lo tanto, quimioadsorbible y polimerizable. En una modalidad preferida de la invención, los iniciadores de adhesión comprenden una porción de sales de diazonio que permite su quimioadsorción en la superficie de un sólido poroso, especialmente un material de MOF, mediante reacción de radicales.

55 - "farmacéuticamente aceptable" significa que los ingredientes de una composición farmacéutica son compatibles entre sí y no son perjudiciales para el sujeto al que se administra. En consecuencia, un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un excipiente que no produce una reacción adversa, alérgica u otra reacción perjudicial cuando se administra a un animal, preferentemente, un humano. Esto incluye cualesquiera y todos los disolventes, medio de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes de absorción retardada e isotónicos y similares. Para la administración en humanos, las preparaciones deben satisfacer las normas de esterilidad, pirogenicidad, seguridad

general y pureza como se requiere por las Agencias Reguladoras tal como, por ejemplo, la Oficina de normas de Productos Biológicos de la FDA.

- 5 - "polimerizable" se refiere a un monómero para usarse, bajo ciertas condiciones, para la síntesis de un polímero o un oligómero.
- 10 - "monómero polimerizable" o "monómero polimerizable por radicales" se refiere a una molécula orgánica que comprende una porción funcional, capaz, bajo ciertas condiciones, de usarse como un monómero para la síntesis de un polímero mediante técnicas de polimerización por radicales. En una modalidad de la presente invención, el monómero polimerizable es un monómero vinílico polimerizable, que se refiere a una molécula orgánica que comprende una porción de vinilo, capaz, bajo ciertas condiciones, de usarse como un monómero para la síntesis de un polímero.
- 15 - "activador" se refiere a un compuesto químico, tal como un compuesto con propiedades reductoras, o una condición física, tal como temperatura o fotoactivación, que permite el inicio de una reacción del tipo de la copolimerización.
- 20 - "condiciones que permiten la formación de entidades radicales" comprende el uso de un activador de acuerdo con la presente invención.
- 25 - "disolvente prótico" se refiere a un disolvente que comprende al menos un átomo de hidrógeno capaz de liberarse en forma de protón.
- 30 - "sólido" se refiere a cualquier tipo de material cristalino o amorfo. En una modalidad, el sólido es un material cristalino. En otra modalidad, el sólido es un material amorfo. Dicho sólido puede estar, por ejemplo, en forma de cristales, polvo o partículas de formas variadas, por ejemplo, de forma esférica, cúbica, paralelepípeda, romboédrica, laminar, etc. Las partículas pueden estar en forma de nanopartículas, porosas o no.
- 35 - "nanopartícula" se refiere a una partícula más pequeña que 1 μm de tamaño. Especialmente, las nanopartículas de MOF sólidas de acuerdo con la invención pueden tener un diámetro de menos de 1000 nanómetros, preferentemente menos de 500 nm, con mayor preferencia menos de 250 nm y más particularmente menos de 100 nm.
- 40 - De manera general, el término "sustituido" precedido o no por el término "opcionalmente", y los sustituyentes descritos en la fórmula de la presente invención, denota el reemplazo de un radical de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. Cuando puede sustituirse más de una posición, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes en cada posición.
- 45 - "ligando espaciador" o "ligando" se refiere a un compuesto (que incluye, por ejemplo, especies neutras e iones) coordinado con al menos dos metales, que participa en proporcionar distancia entre estos metales y en formar espacios o poros vacíos. El ligando espaciador puede comprender diversas funciones acomplejantes que comprenden carboxilatos, fosfonatos, imidazolatos, preferentemente, de 2 a 6 grupos funcionales que son mono, bi, tri o tetradentados, es decir que posiblemente comprenden 1, 2, 3 o 4 puntos de unión al metal.
- 50 - "Agente de superficie" se refiere a un ligando usado para funcionalizar partículas, especialmente la superficie exterior de las partículas de la MOF de acuerdo con la invención.
- 55 - "superficie externa", o "superficie exterior", representa la superficie exterior del sólido poroso, es decir, que excluye la superficie de los poros (microporos y/o mesoporos) del sólido poroso.
- 60 - "polifuncionalizado" significa que un mismo compuesto porta más de un grupo funcional.
- "grupo funcional" se refiere a una estructura submolecular que incluye un ensamble de átomos que confieren una reactividad específica a la molécula que lo contiene, por ejemplo, un grupo oxi, carbonilo, carboxi, sulfonilo, y así sucesivamente. En una modalidad de la presente invención, "grupo funcional" se refiere al menos a uno del grupo seleccionado de carboxilato, fosfonato o imidazolato.
- "alquilo" se refiere a compuesto de fórmula $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$, en donde n es un número mayor que o igual a 1. Generalmente, los grupos alquilo de esta invención comprenden de 1 a 12 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos. Los ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, n-butilo, i-butilo y t-butilo); pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros.
- "alqueno" se refiere a cualquier cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace, preferentemente de 2 a 12 átomos de carbono.
- "alquino" se refiere a cualquier cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace de carbono, preferentemente de 2 a 12 átomos de carbono.

- "arilo" se refiere a cualquier grupo hidrocarbilo aromático poliinsaturado que tiene un único anillo (es decir, fenilo) o múltiples anillos aromáticos condensados juntos (por ejemplo, naftilo) o unidos covalentemente, que contiene típicamente de 6 a 50 átomos; preferentemente de 6 a 10, en donde al menos un anillo es aromático.

5 - "heretoarilo" se refiere a un grupo arilo que tiene al menos un átomo que no es carbono o hidrógeno; preferentemente, dicho átomo se selecciona de N, S u O.

- "Cosméticamente aceptable" se relaciona con un compuesto para usar en contacto con la piel y que no provoca ningún efecto secundario tales como toxicidad, irritación, inflamación o respuesta alérgica.

10

Descripción detallada

Sólido poroso modificado

15 La presente invención se relaciona con un sólido poroso con una superficie exterior modificada por un polímero, que se obtiene mediante el proceso de la invención, en donde la modificación de la superficie exterior se llevó a cabo sin modificaciones del tamaño de los poros o en donde la variación del tamaño del poro es inferior a 20 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 % o 2 % según se mide cuando se lleva a cabo la modificación de la superficie exterior.

20 De acuerdo con la invención, la medida de la variación de tamaño de poro se realiza por el método Brunauer-Emmett-Teller, llamado además BET, tal como, por ejemplo, con el aparato BELsorp Mini (Bel, Japón).

De acuerdo con una modalidad, no se midió ninguna modificación del área superficial mediante BET antes y después de la modificación de la superficie con el polímero.

25

Especialmente, la invención se relaciona con un sólido poroso (tal como, por ejemplo, un sólido de MOF) con una superficie exterior modificada por un polímero, que se obtiene mediante un proceso que comprende poner en contacto:

30 -un sólido poroso (tal como, por ejemplo, un sólido de MOF); y
-una solución precursora con polímero que comprende un iniciador de adhesión, y al menos un monómero polimerizable por radicales;

en condiciones que permiten la formación de entidades radicales;

35 dicho sólido poroso (tal como, por ejemplo, dicho sólido de MOF) que tiene un tamaño de los poros que se modifica como máximo 20 %, según se mide mediante BET.

En una modalidad, el polímero se sintetiza en condiciones que permitan la formación de entidades radicales en ausencia de ácido L-ascórbico.

40 De acuerdo con una modalidad, el sólido poroso es un sólido mesoporoso (es decir, el tamaño de poro varía de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 nm) y/o microporoso (es decir, el tamaño de poro es menor que aproximadamente 2 nm).

45 De acuerdo con una modalidad preferida, el sólido poroso, mesoporoso y/o microporoso de la invención es un sólido particular seleccionado del grupo que comprende alúmina, sílice, hidroxiapatita, fosfato tricálcico (B-TCP), zirconia, titania y/o un sólido de MOF.

De acuerdo con una modalidad preferida, el sólido poroso, mesoporoso y/o microporoso de la invención es un sólido de MOF que comprende una sucesión tridimensional de unidades de la fórmula (I)

50



en donde

55 **M** es un ion metálico seleccionado del grupo que comprende Fe^{2+} , Fe^{3+} , Zn^{2+} , Zn^{4+} , Ti^{4+} , Zr^{4+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Gd^{3+} , Mn^{2+} , Mn^{3+} , Mg^{2+} , Ag^+ , Si^{4+} y Al^{3+} ;

m, **k**, **l** y **p** son números ≥ 0 seleccionados para respetar la neutralidad de carga de la unidad; preferentemente, **m**, **k**, **l** y **p** son independientemente 0 a 4, por ejemplo, **m** y **p** son independientemente 1, 2 o 3 y/o **k** y **l** son independientemente 0 o 1;

60 **X** es un ligando seleccionado del grupo que comprende OH^- , Cl^- , F^- , I^- , Br^- , SO_4^{2-} , NO_3^- , ClO_4^- , $R^1-(COO)_n^-$, $R^1-(SO_3)_n^-$, $R^1-(PO_3)_n^-$, en el que **R**¹ es un átomo de hidrógeno, un alquilo C1 a C8 lineal o ramificado, $n=1$ a 6; y

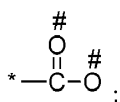
L es un ligando espaciador polifuncionalizado que comprende un radical **R**⁰ que porta **q** grupos **A**, en donde

q es un entero que varía de 2 a 6;

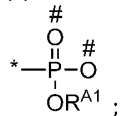
cada aparición de **A** es independientemente:

65

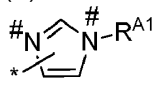
(i) un carboxilato



(ii) un fosfonato



(iii) un imidazolato



en donde R^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6;

en donde * indica el punto de unión del grupo A al radical R^0 ;

en donde # indica los posibles puntos de unión del grupo A al ion metálico M;

R^0 representa

un radical de alquilo C1-12, de alqueno C2-12 o de alquino C2-12;

un radical arilo monocíclico o policíclico condensado o no condensado, que comprende de 6 a 50 átomos de carbono;

un heteroarilo monocíclico o policíclico condensado o no condensado, que comprende de 4 a 50 átomos de carbono;

el radical R^0 que se sustituye opcionalmente con uno o más grupos elegidos independientemente en el grupo que comprende OH, NH_2 , NO_2 o un radical alquilo C1-C6.

En una modalidad, la primera capa de adhesión se inserta directamente sobre la superficie exterior del sólido de MOF mediante quimioadsorción por radicales y polimerización de un iniciador de adhesión de Fórmula (II):



en donde A^- es un anión monovalente,

R es un grupo arilo.

De acuerdo con una modalidad, el iniciador de adhesión se selecciona de sales de diazonio escindibles, sales de arilo amonio, sales de arilo fosfonio y sales de arilo sulfonio, preferentemente el iniciador de adhesión es una sal de 4-nitrobenzeno diazonio.

De acuerdo con una modalidad, la función de sal de diazonio en el compuesto de Fórmula (II) puede obtenerse mediante reacción del compuesto correspondiente, sustituido por una amina primaria, con nitrito de sodio.

De acuerdo con otra modalidad, el polímero simultáneamente se sintetiza en solución y se inserta directamente sobre la superficie exterior del sólido poroso, preferentemente un sólido de MOF, mediante quimioadsorción por radicales de un iniciador de adhesión, preferentemente de fórmula (II) como se definió anteriormente; dicho iniciador de adhesión reacciona por quimioadsorción por radicales lo que forma la primera capa de adhesión, e inicia en solución la polimerización de al menos un monómero polimerizable seleccionado de cualquier alqueno polimerizable por radicales que comprende (met)acrilato, estirénico, acrilamida o dieno y derivados de estos; preferentemente el monómero polimerizable es monómero de (met)acrilato; con mayor preferencia, acrilato de poli(etilenglicol) metil éter o hidroxietilmetacrilato (HEMA).

De acuerdo con una modalidad, el iniciador de adhesión usado en combinación con el monómero polimerizable es preferentemente 4-nitrobenzenodiazonio.

De acuerdo con una modalidad el monómero polimerizable es preferentemente un acrilato de poli(etilenglicol) metil éter (denominado como "acril-PEG"). En una modalidad, el peso molecular del monómero de acril-PEG varía de 100 Da a 10 kDa, preferentemente de 400 Da a 6 kDa, con mayor preferencia es igual a 480 Da, 2 kDa o 5 kDa.

De acuerdo con una modalidad, el sólido poroso modificado de la invención está en la forma de cristales, polvos, partículas o nanopartículas.

De acuerdo con una modalidad, el sólido poroso modificado de la invención está funcionalizado por una molécula de interés, seleccionada preferentemente del grupo de moléculas biológicamente activas y/o agentes de contraste. En una modalidad, la molécula de interés es cafeína.

Ventajosamente, la superficie exterior del sólido de MOF no se modifica porque comprende agentes de superficie descritos específicamente en las solicitudes de patente internacional WO2009/0077671 y WO2013/178954.

De acuerdo con una modalidad, el sólido poroso modificado de la invención comprende un sólido de MOF que comprende una sucesión tridimensional de unidades que tienen la fórmula (I) más abajo:



en la cual:

-M es un ion metálico seleccionado del grupo que comprende Fe^{2+} , Fe^{3+} , Zn^{2+} , Zn^{4+} , Ti^{4+} , Zr^{4+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Gd^{3+} , Mn^{2+} , Mn^{3+} , Mg^{2+} , Ag^+ , Si^{4+} y Al^{3+} ;

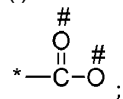
-m, k, l y p son números ≥ 0 elegidos para respetar la neutralidad de carga de la unidad; preferentemente, m, k, l y p son independientemente 0 a 4, por ejemplo, m y p son independientemente 1, 2 o 3 y/o k y l son independientemente 0 o 1;

-X es un ligando seleccionado del grupo que comprende OH^- , Cl^- , F^- , I^- , Br^- , SO_4^{2-} , NO_3^- , ClO_4^- , $R^1-(COO)_n^-$, $R^1-(SO_3)_n^-$, $R^1-(PO_3)_n^-$, en el que R^1 es un átomo de hidrógeno, un alquilo C1 a C8 lineal o ramificado, n=1 a 6; y

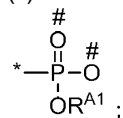
-L es un ligando espaciador polifuncionalizado que comprende un radical R^0 que porta q grupos A, en el cual

- q es un entero que varía de 2 a 6;
- cada aparición de A es independientemente:

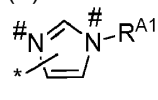
(i) un carboxilato



(ii) un fosfonato



(iii) un imidazolato



en donde R^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6;

en donde * indica el punto de unión del grupo A al radical R^0 ;

en donde # indica los posibles puntos de unión del grupo A al ion metálico M;

• R^0 representa

- un radical de alquilo C1-12, de alqueno C2-12 o de alquino C2-12;
- un radical arilo monocíclico o policíclico condensado o no condensado, que comprende de 6 a 50 átomos de carbono;
- un heteroarilo monocíclico o policíclico condensado o no condensado, que comprende de 4 a 50 átomos de carbono;

el radical R^0 que se sustituye opcionalmente con uno o más grupos elegidos independientemente en el grupo que comprende OH, NH_2 , NO_2 o un radical alquilo C1-C6.

En el contexto de la presente invención, las diversas apariciones de M en las unidades de la fórmula (I) pueden ser idénticas o diferentes. Preferentemente, cada aparición de M es independientemente un ion metálico de Fe^{2+} , Fe^{3+} , Zn^{2+} , Zn^{4+} , Ti^{4+} , Zr^{4+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Gd^{3+} , Mn^{2+} , Mn^{3+} , Mg^{2+} , Ag^+ , Si^{4+} y Al^{3+} .

El sólido de MOF de acuerdo con la invención puede comprender átomos metálicos divalentes, trivalentes o tetravalentes. Los átomos metálicos pueden tener una geometría octaédrica, pentaédrica o tetraédrica, o incluso pueden ser de mayor coordinación en la estructura del material.

Los términos "coordinación" y "número de coordinación" se refieren al número de enlaces para los cuales los dos electrones compartidos en el enlace se originan del mismo átomo. El átomo donador de electrones adquiere una carga positiva, mientras que el átomo aceptor de electrones adquiere una carga negativa.

Adicionalmente, los átomos metálicos pueden aislarse o agruparse en "conglomerados" de metales. El sólido de MOF de acuerdo con la invención puede construirse, por ejemplo, a partir de cadenas poliédricas, a partir de dímeros, trímeros, tetrámeros, pentámeros o hexámeros de poliedros, o a partir de una combinación de estos. Por ejemplo, el sólido de MOF de acuerdo con la invención puede construirse a partir de cadenas octaédricas, a partir de dímeros, trímeros o tetrámeros de octaedros. Por ejemplo, los materiales de MOF de carboxilato de hierro de acuerdo con la invención pueden construirse a partir de cadenas octaédricas enlazadas mediante ápices o bordes o trímeros octaédricos conectados a través de un átomo de oxígeno central.

Para el propósito de la presente invención, el término "conglomerado de metales" se refiere a un grupo de átomos que contienen al menos dos metales enlazados a través de enlaces ionocovalentes, ya sea directamente a través de aniones, tales como por ejemplo O, OH, Cl o F; o a través del ligando orgánico.

Además, el sólido de MOF de acuerdo con la invención puede estar en diversas formas o "fases", dadas las diversas posibilidades para la organización y la conexión de los ligandos al metal o al grupo de metales.

Para el propósito de la presente invención, el término "fase" se refiere a una composición híbrida que comprende al menos un metal y al menos un ligando orgánico que tiene una estructura cristalina definida.

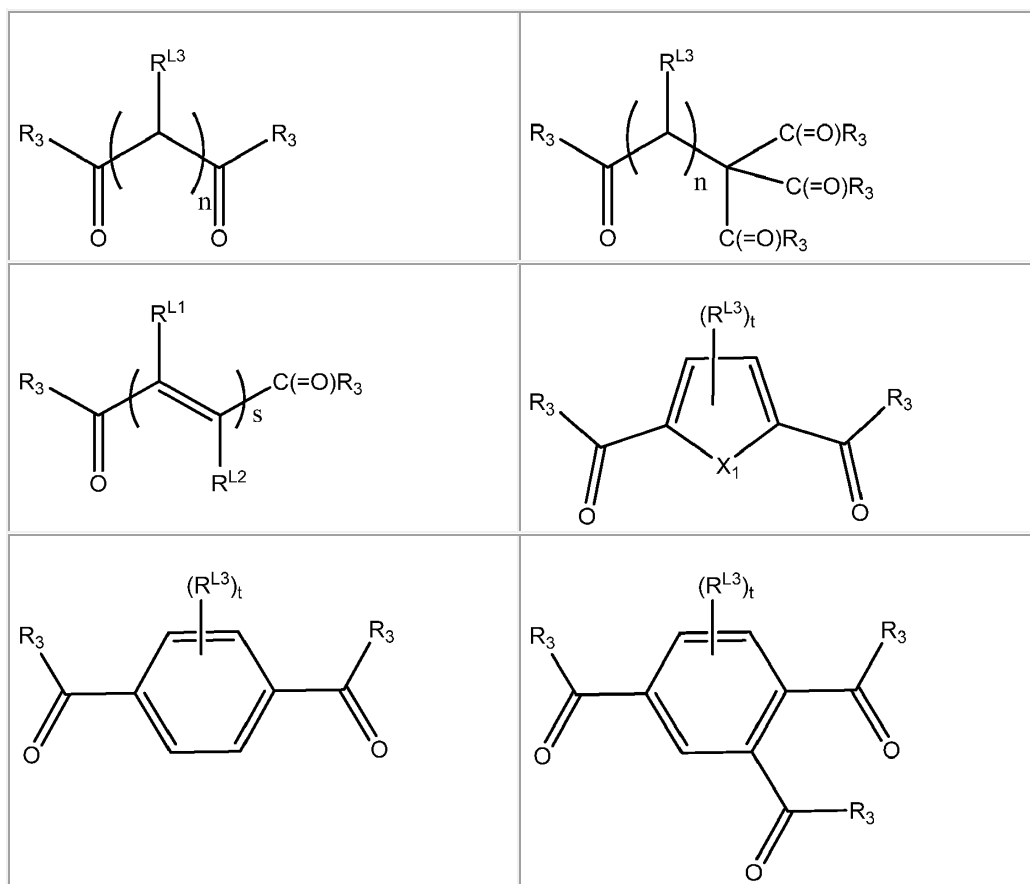
La organización espacial cristalina del sólido de la presente invención es la base de las características y propiedades particulares de este material, y especialmente gobierna el tamaño de poro, lo cual tiene una influencia en el área superficial específica del material y en las características de adsorción, pero además, la densidad del material, esta densidad que es relativamente baja, la proporción de metal en este material, la estabilidad del material, la rigidez y la flexibilidad de su estructura.

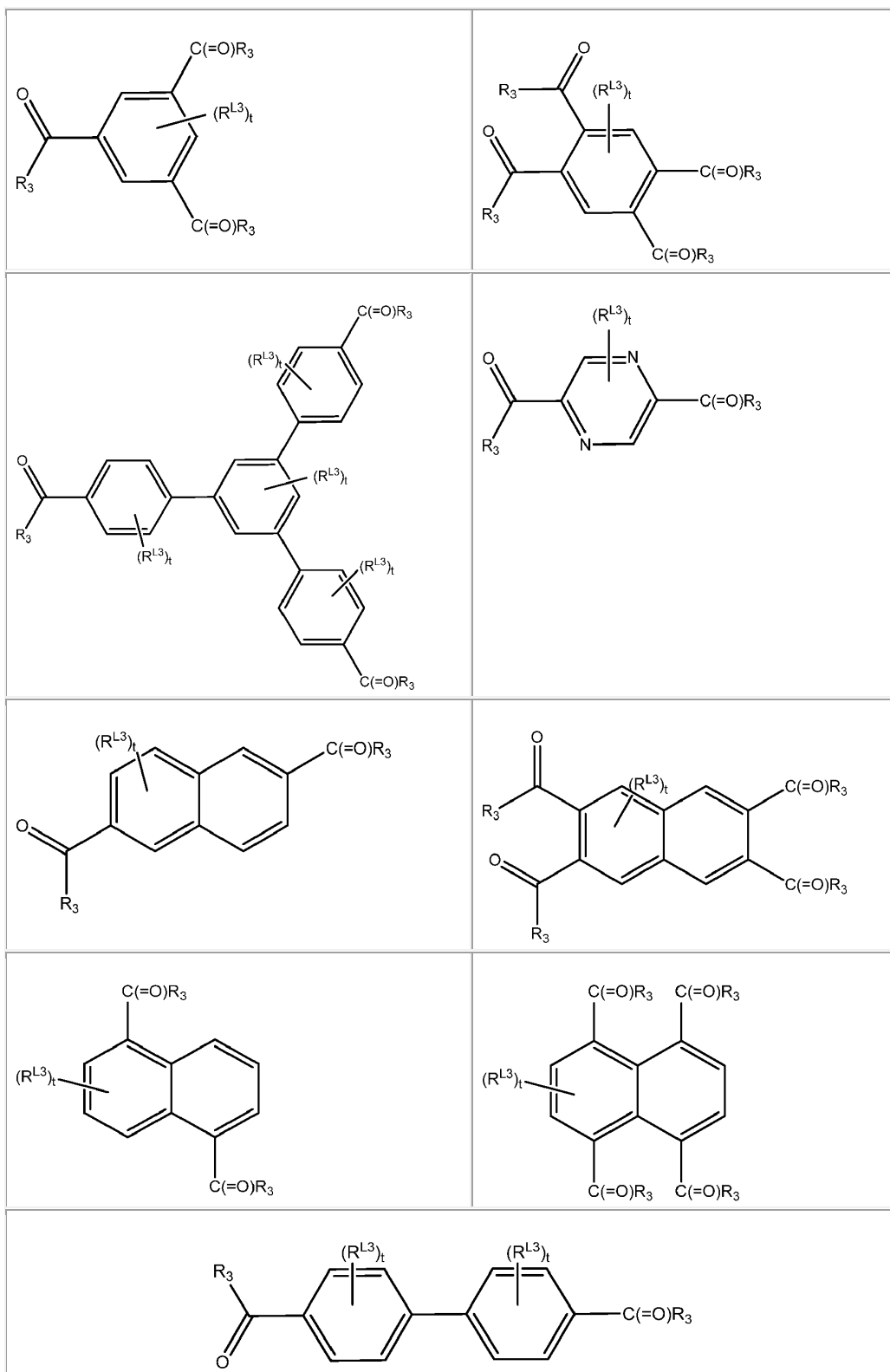
Adicionalmente, el sólido de MOF de la presente invención puede comprender unidades que contienen ya sea un solo tipo de catión, o varios tipos de cationes.

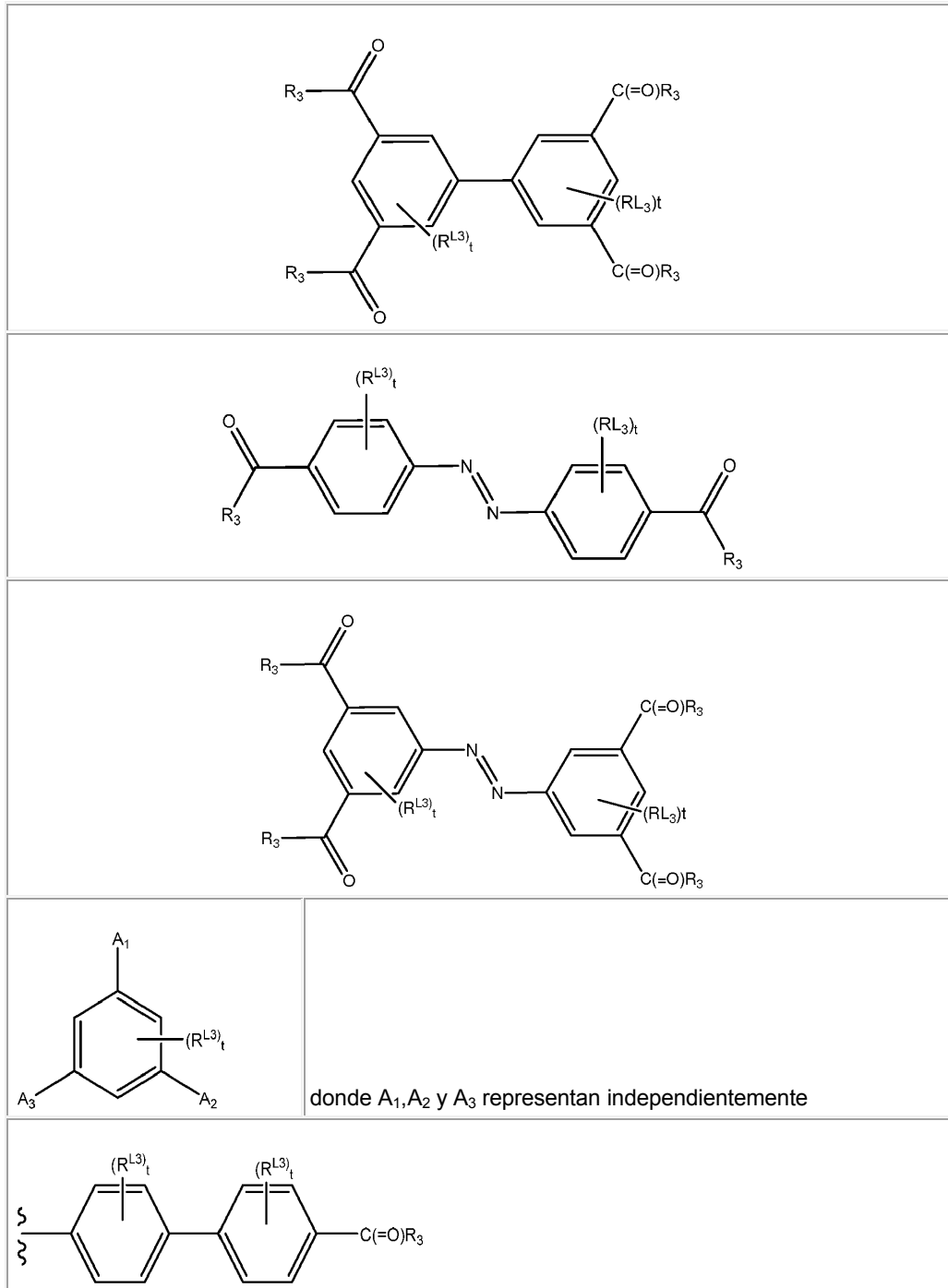
De acuerdo con una modalidad preferida, el ligando espaciador L polifuncionalizado es un ligando di, tri, tetra, o hexa carboxilato.

Adicionalmente, el tamaño de poro puede ajustarse mediante la elección de ligandos espaciadores apropiados.

En una modalidad, el ligando L de la unidad de la fórmula (I) de los sólidos de MOF de la presente invención puede ser un ligando que porta varias funciones acomplejantes seleccionadas en un grupo que comprende carboxilato, fosfonatos, imidazolatos, preferentemente, el grupo carboxilato es un ligando di, tri, tetra o hexacarboxilato seleccionado del grupo que comprende:







en donde:

- X¹ representa O o S,
- s representa un número entero de 1 a 4;
- cada ocurrencia de t representa independientemente un número entero de 1 a 4,
- u representa un número entero de 1 a 7;
- R^{L1} y R^{L2} representan independientemente H, un halógeno o un alquilo C1 a C6 (preferentemente metilo o etilo), y
- cada aparición de R^{L3} representa independientemente H, un halógeno (preferentemente F, Cl o Br), OH, NH₂, NO₂ o un alquilo C1 a C6 (preferentemente metilo o etilo).

Especialmente, el ligando L de la unidad de la fórmula (I) de la presente invención puede ser un ligando de di, tri o tetracarboxilato seleccionado del grupo que comprende: C₂H₂(CO₂⁻)₂ (fumarato), C₂H₄(CO₂⁻)₂ (succinato), C₃H₆(CO₂⁻)₂ (glutarato), C₄H₄(CO₂⁻)₂ (muconato), C₄H₈(CO₂⁻)₂ (adipato), C₇H₁₄(CO₂⁻)₂ (azelato), C₅H₃S(CO₂⁻)₂ (2,5-tiofenicarboxilato), C₆H₄(CO₂⁻)₂ (tereftalato), C₆H₂N₂(CO₂⁻)₂ (2,5-pirazindicarboxilato), C₁₀H₆(CO₂⁻)₂ (naftalen-2,6-dicarboxilato), C₁₂H₈(CO₂⁻)₂

(bifenil-4,4'-dicarboxilato), $C_{12}H_8N_2(CO_2^-)_2$ (azobencenodicarboxilato), $C_6H_3(CO_2^-)_3$ (benceno-1,2,4-tricarboxilato), $C_6H_3(CO_2^-)_3$ (benceno-1,3,5-tricarboxilato), $C_{24}H_{15}(CO_2^-)_3$ (benceno-1,3,5-tribenzoato), $C_6H_2(CO_2^-)_4$ (benceno-1,2,4,5-tetracarboxilato), $C_{10}H_4(CO_2^-)_4$ (naftalen-2,3,6,7-tetracarboxilato), $C_{10}H_4(CO_2^-)_4$ (naftalen-1,4,5,8-tetracarboxilato), $C_{12}H_6(CO_2^-)_4$ (bifenil-3,5,3', 5'-tetracarboxilato), y análogos modificados seleccionados del grupo que comprende 2-aminotereftalato, 2-nitro-tereftalato, 2-metilteftalato, 2-clorotereftalato, 2-bromotereftalato, 2,5-dihidroxotereftalato, tetrafluorotereftalato, tetrametilteftalato, dimetil-4,4'-bifenildicarboxilato, tetrametil-4,4'-bifenildicarboxilato, dicarboxi-4,4'-bifenildicarboxilato, 2,5-pirazindicarboxilato. El ligando L de la unidad de fórmula (I) de la presente invención puede representar además 2,5-diperfluoro-tereftalato, azobenceno-4,4'-dicarboxilato, 3,3'-dicloroazobenceno-4,4'-dicarboxilato, 3,3'-dihidroxo-azobenceno-4,4'-dicarboxilato, 3,3'-diperfluoroazo-benceno-4,4'-dicarboxilato, 3,5,3',5'-azobenceno-tetracarboxilato, 2,5-dimetilteftalato, perfluorosuccinato, perfluoromuconato, perfluoro-glutarato, 3,5,3',5'-perfluoro-4,4'-azobencenodicarboxilato, 3,3'-diperfluoroazobenceno-4,4'-dicarboxilato.

Ventajosamente, el ligando L de la unidad de la fórmula (I) de la presente invención puede además ser un ligando de imidazolato, tetrazolato, fosfato o fosfonato tal como imidazol, 2-metilimidazolato, 2-etilimidazol, ácido 4-imidazolcarboxílico, ácido imidazol 4,5-dicarboxílico, 1,4-(butanodil)bis(imidazol), purina, pirimidina, bencimidazolato, piperazinadifosfonato, tetrazolilbenzoato.

La mayoría de los ligandos enumerados anteriormente están disponibles comercialmente. El lector puede consultar la sección de Ejemplos de las solicitudes de patente internacional WO2009/077670 y WO2009/077671 para la preparación de los ligandos no comerciales.

En una modalidad, el ligando L tiene actividad biológica. Los sólidos de MOF de acuerdo con la invención tienen una parte mineral, el metal (preferentemente hierro) y una parte orgánica, un ligando con dos o más funciones acomplejantes (tales como carboxilato, fosfato, fosfonato, nitrógeno heterocíclico, amida). La incorporación de ligandos orgánicos que tienen actividad biológica tiene la ventaja de permitir la liberación controlada de moléculas activas en función de la velocidad de degradación del material (esto se relaciona con los ligandos biológicamente activos mencionados anteriormente que se liberan durante la degradación del material de MOF). Así, el propio material de MOF puede ser "bioactivo", es decir, es capaz de liberar componentes con actividad biológica.

Adicionalmente, la liberación de estas moléculas activas que forman parte de la red MOF puede combinarse con la liberación de otros principios activos encapsulados en los sólidos de MOF de acuerdo con la invención. Este aspecto de la encapsulación de principios activos se describe en la presente descripción más abajo.

Así, la presente invención se relaciona además con sólidos de MOF que comprenden ligandos biológicamente activos y/o que encapsulan uno o más principios activos, con actividad potencialmente complementaria o diferente, y con su uso para terapias combinadas. La terapia combinada se realiza mediante liberación (i) del principio activo encapsulado en los poros del material de MOF y (ii) ligandos biológicamente activos incorporados en la red del material de MOF cristalino.

Existen muchas moléculas orgánicas biológicamente activas que comprenden funciones acomplejantes, que son capaces de formar sólidos MOF híbridos porosos de acuerdo con la presente invención.

Por ejemplo, puede ser ácido azelaico ($HO_2C(CH_2)_7CO_2H$, un agente dermatológico con actividad antineoplásica), meprobamato (anticonvulsivo, sedante, relajante muscular, agente contra la ansiedad), ácido aminosalicílico (antituberculoso), clodronato, pamidronato, zoladronato, alendronato y etidronato (tratamiento curativo de la osteoporosis postmenopausia), azobencenos (actividad antimicrobiana, inhibidores de la COX), porfirinas, polioles, aminoácidos (tales como Lys, Arg, Asp, Cys, Glu, Gln), ácido 4-aminosalicílico, pirazinamida (antituberculoso), ácido dibenzofuran 4,6 dicarboxílico (inhibidor de transtirretina), ácido dipicolínico (inhibidor de la dihidrodipicolinato reductasa), ácido glutámico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido subérico, ácido adipico, ácido nicotínico, nicotinamida, purinas, pirimidinas.

Se hace mención, por ejemplo, de la actividad antimicrobiana o antiinflamatoria (AINE, inhibidores de la COX) de azobencenos. Al respecto, el lector puede consultar las siguientes referencias: G. Oros, T. Cserhati, E. Forgacs, Chemosphere, 52, 2003, 185, A. M. Badawi, E. M. S. Azzam, S. M. I. Morsy, Bioorg. Med. Chem., 14, 2006, 8661, W-J. Tsai, Y-J Shiao, S-J Lin, W-F Chiou, L-C Lin, T-H Yang, C-M Teng, T-S Wu, L-M Yang, Bioorg. Med. Chem. Letters 16, 2006, 4440 y S.R. Miller y otros, Chem. Commun., 2013, 49, 7773.

Así, el ligando L puede ser un ligando biológicamente activo seleccionado del grupo que comprende $C_7H_{14}(CO_2^-)_2$ (azelato); aminosalicilato (grupos carboxílicos, amino e hidroxilo); clodronato, pamidrontato, alendronato y etidronato (que comprenden grupos fosfonato); meprobamato (que comprende grupos carbamato); porfirinas que comprenden grupos carboxilato, fosfonato y/o amino; aminoácidos (tales como Lys, Arg, Asp, Cys, Glu, Gln) que comprenden grupos amino, carboxilato, amida y/o imina; azobencenos que comprenden grupos carboxilato, fosfonato y/o amino; dibenzofuran-4,6-dicarboxilato, dipicolinato (ligando mixto de tipo piridina con grupos carboxílicos); glutamato, fumarato, succinato, suberato, adipato, nicotinato, nicotinamida, purinas, pirimidinas. Al respecto, el lector puede consultar la siguiente referencia: E. Alvarez y otros, Cryst. Eng. Comm., 2013, 15, 9899.

El anión X de la unidad de la fórmula (I) de la presente invención puede seleccionarse del grupo que comprende OH^- , Cl^- , Br^- , F^- , $R-(COO)_n^-$, PF_6^- , NO_3^- , SO_4^{2-} y ClO_4^- , con R y n como se definió previamente.

De acuerdo con una modalidad, el anión X de la unidad de la fórmula (I) de la presente invención se selecciona del grupo que comprende OH^- , Cl^- , F^- , $\text{CH}_3(\text{COO})\text{n}^-$, PF_6^- , ClO_4^- , o el ligando seleccionado de la lista anterior.

- 5 En una modalidad particular, el anión X puede seleccionarse del grupo que comprende OH^- , Cl^- , F^- y $\text{R}-(\text{COO})\text{n}^-$ en el cual R representa $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_4$, $-\text{C}_{10}\text{H}_4$ o $-\text{C}_6(\text{CH}_3)_4$.

- 10 En una modalidad, el anión X puede estar en una forma isotópica adecuada para técnicas de imagen tal como la tomografía por emisión de positrones (PET). Por ejemplo, X puede representar $^{18}\text{F}^-$, que es un emisor de positrones y así permite el uso de los sólidos porosos de la invención para aplicaciones que implican formación de imágenes por PET. Así, en una modalidad, en la unidad de la fórmula (I), al menos una aparición del ligando X es $^{18}\text{F}^-$.

- 15 En una modalidad, el sólido de MOF de acuerdo con la invención puede comprender un porcentaje de metal en la fase seca que varía de 5 % a 40 % y preferentemente de 18 % a 31 %.

- El porcentaje en masa (m %) es una unidad de medida usada en química y metalurgia para denotar la composición de una mezcla o una aleación, es decir, las proporciones de cada componente en la mezcla.

- 20 1 m % de un componente = 1 g del componente por 100 g de mezcla, o 1 kg de dicho componente por 100 kg de mezcla.

- Los sólidos de MOF de la presente invención tienen especialmente la ventaja de ser termoestables hasta una temperatura de 400 °C. De acuerdo con una modalidad, el sólido de MOF de la presente invención tiene especialmente la ventaja de tener una estabilidad térmica de 120 °C a 400 °C.

- 25 De acuerdo con una modalidad, el sólido de MOF de acuerdo con la invención está en forma de partículas con un diámetro de partícula de menos de 4 μm , preferentemente menos de 1000 nanómetros.

- De acuerdo con una modalidad, el sólido de MOF de acuerdo con la invención tiene un tamaño de poro de 0.4 a 6 nm, preferentemente de 0.5 a 5.2 nm y con mayor preferencia de 0.5 a 3.4 nm.

- 30 De acuerdo con una modalidad, el sólido de MOF de acuerdo con la invención tiene un área superficial específica (BET) de 5 a 6000 m^2/g , preferentemente de 5 a 4500 m^2/g . En una modalidad, el sólido de MOF de acuerdo con la invención tiene un área superficial específica (BET) que varía de 1 000 a 2 000 $\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$. En una modalidad, el sólido de MOF de acuerdo con la invención tiene un área superficial específica (BET) de aproximadamente 1350 $\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$. En una modalidad, el sólido de MOF de acuerdo con la invención tiene un área superficial específica (BET) de aproximadamente 1470 $\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$. En una modalidad, el sólido de MOF de acuerdo con la invención tiene un área superficial específica (BET) de aproximadamente 1650 $\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$. En una modalidad, el sólido de MOF de acuerdo con la invención tiene un área superficial específica (BET) de aproximadamente 1700 $\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$.

- 40 De acuerdo con una modalidad, el área superficial específica (BET) del sólido de MOF no cambia después de la implementación del método Graffast.

- 45 De acuerdo con una modalidad, el sólido de MOF de acuerdo con la invención tiene un volumen de poros que varía de 0.05 a 4 cm^3/g y preferentemente de 0.07 a 2 cm^3/g . En el contexto de la invención, el volumen de poros se refiere al volumen accesible para las moléculas de gas y/o líquido.

- 50 El solicitante ha demostrado que los materiales de MOF que comprenden una estructura tridimensional de unidades de la fórmula (I) pueden estar en la forma de una estructura rígida o flexible. El sólido de MOF de la presente invención puede estar en forma de una estructura robusta, que tiene una red rígida y se contrae muy poco cuando los poros se vacían, o en forma de una estructura flexible, que puede hincharse y encogerse, lo que provoca apertura/cierre reversibles de los poros en función de un estímulo externo (presión, temperatura, naturaleza de las moléculas adsorbidas). Estas moléculas adsorbidas pueden ser, por ejemplo, disolventes y/o gases.

- 55 Para el propósito de la presente invención, el término "estructura rígida" se refiere a estructuras que se hinchan o se contraen con moderación, es decir, con una amplitud de hasta 10 %. En una modalidad, el sólido de MOF de acuerdo con la invención puede tener una estructura rígida.

- 60 Para el propósito de la presente invención, el término "estructura flexible" se refiere a estructuras que se hinchan o contraen con gran amplitud, especialmente con una amplitud de más de 10 %, por ejemplo, más de 50 %. En una modalidad, el material de MOF de estructura flexible puede hincharse o contraerse con una amplitud que varía de 10 % a 300 %, preferentemente de 50 % a 300 %. De acuerdo con una modalidad, el sólido de MOF de acuerdo con la invención puede tener una estructura flexible que se hincha o se contrae con una amplitud de más de 10 %, por ejemplo, de 50 % a 300 %.

- 65 La presente invención puede implementarse con materiales de MOF de estructura rígida o flexible.

Varios materiales de MOF se desarrollaron por los inventores en el Instituto Lavoisier, Versalles con variadas fases, conocidas como "MIL" (por "Materiau Institut Lavoisier"). El nombre "MIL" para estas estructuras es seguido por un número arbitrario n dado por los inventores para identificar las diversas fases.

- 5 En el presente documento, las iniciales "ZIF" son la abreviatura del término "Zeolite Imidazole Framework" (Red de Zeolita Imidazol).

En el presente documento, las iniciales "UiO" son la abreviatura del término "Universidad de Oslo".

- 10 En el presente documento, las iniciales "AEPF" son la abreviatura del término "Alkaline-Earth Polymer Framework" (Red de Polímero y Metal Alcalinotérreo).

- 15 Los inventores además demostraron que ciertos sólidos de acuerdo con la invención pueden tener un mayor número de posibles fases con relación a los materiales de MOF convencionalmente encontrados en la literatura. Por ejemplo, se obtuvieron varias fases para los sólidos de carboxilato de hierro (III) de acuerdo con la invención, por ejemplo, MIL-53, MIL-69, MIL-88A, MIL-88B, MIL-88Bt, MIL-88C, MIL-88D, MIL-89, MIL-100, MIL-101, MIL-102. Estas diversas fases se presentan en las solicitudes de patente internacional WO2009/77670 y WO2009/77761.

- 20 Las características cristalográficas de estas estructuras se conocen y han sido objeto de numerosos informes. Así lo hizo la descripción y el cálculo de las ventanas de acceso a los poros de mayor tamaño de los materiales de MOF del presente documento (el lector encontrará toda la información en las publicaciones citadas en el presente documento para cada tipo de MOF específico citado). Además, los nombres anteriormente mencionados de "MIL" se conocen bien por los expertos en la técnica. Se mencionará, por ejemplo, de:

- 25 MIL-53: Whitfield, T. R.; Wang, X.; Liu, L.; Jacobson, A. J. *Solid State Sci.* 2005, 7, 1096.

MIL-68: Para este tipo estructural, el lector puede referirse a las siguientes publicaciones: A. Fateeva y otros, *Synthesis, structure, characterization and redox properties of the porous MIL-68(Fe) solid*, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2010, 3789.

- 30 MIL-69: T. Loiseau y otros, *C. R. Chimie*, 8 765 (2005).

- 35 MIL-88A: (a) Serre y otros, "Role of solvent-host interactions that lead to very large swelling of hybrid frameworks", *Science*, 2007, 315, 1828-1831; (b) Surblé y otros, "A new isorecticular class of metal-organic frameworks with the MIL-88 topology", *Chem. Commun.*, 2006, 284-286; (c) Mellot-Draznieks y otros, "Very large swelling in hybrid frameworks: a combined computational and powder diffraction study", *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 16273-16278, (d) Chalati y otros, "Optimization of the synthesis of MOF nanoparticles made of flexible porous iron fumarate MIL-88A", *J. Mater. Chem.*, 2011, 21, 2220.

- 40 MIL-88B, MIL-88C y MIL-88D: Para estos tipos estructurales, el lector puede referirse a las publicaciones relacionadas con el tipo MIL-88A anterior, particularmente (a) Serre y otros, "Role of solvent-host interactions that lead to very large swelling of hybrid frameworks", *Science*, 2007, 315, 1828-1831; (b) Surblé y otros, "A new isorecticular class of metal-organic frameworks with the MIL-88 topology", *Chem. Commun.*, 2006, 284-286.

- 45 MIL-89: C. Serre, F. Millange, S. Surblé, G. Férey *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 6286: A new route to the synthesis of trivalent transition metals porous carboxylates with trimeric SBU.

- MIL-100: Horcajada y otros, "Synthesis and catalytic properties of MIL-100(Fe), an iron(III) carboxylate with large pores", *Chem. Commun.*, 2007, 2820-2822 y Volkinger y otros, *Chem. Mater.* 2009, 21, 5695.

- 50 MIL-101: Férey y otros, "A chromium terephthalate-based solid with unusually large pore volumes and surface area", *Science*, 2005, 309, 2040-2042.

- MIL-102: S. Surblé, F. Millange, C. Serre, T. Düren, M. Latroche, S. Bourrelly, P. L. Llewellyn y G. Férey "MIL-102: A Chromium Carboxylate Metal Organic Framework with Gas Sorption Analysis" *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 46, 14890.

- 55 UiO-66: Para este tipo estructural, el lector puede referirse a las siguientes publicaciones: (a) J. Cavka, S. Jakobsen, U. Olsbye, N. Guillou, C. Lamberti, S. Bordiga, K. Lillerud *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 13850; (b) M. Kandiah, M. H. Nilsen, S. Usseglio, S. Jakobsen, U. Olsbye, M. Tilset, C. Larabi, E. A. Quadrelli, F. Bonino, K. P. Lillerud *Chem. Mater.*, 2010, 22, 24, 6632; (c) M. Kim, S. M. Cohen *Cryst. Eng. Commun.*, 2012, 14, 4096.

- 60 ZIF-8: Para este tipo estructural, el lector puede referirse a Park y otros, "Exceptional chemical and thermal stability of zeolitic imidazolate frameworks.", *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2006, 103, 10186.

- 65 MIL-125(Ti) y MIL-125(Ti)-NH₂: Para este tipo estructural, el lector puede referirse a las siguientes publicaciones: (a) M. Dan-Hardi, C. Serre, T. Frot, L. Rozes, G. Maurin, C. Sanchez y G. Férey "A new photoactive crystalline highly porous titanium (IV) dicarboxylate" *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 10857-10859; (b) C. Zlotea, D. Phanon, M. Mazaj, D. Heurtaux, V. Guillermin, C. Serre, P. Horcajada, T. Devic, E. Magnier, F. Cuevas, G. Férey, P. L. Llewellyn y M. Latroche, "Effect of NH₂ and CF₃ functionalization on the hydrogen sorption properties of MOFs" *Dalton Trans.*, 2011, 40, 4879-4881.

- AEPF-1(Ca) y otras MOF a base de calcio: Para este tipo estructural, el lector puede referirse a las siguientes publicaciones (a) A. E. Platero-Prats, V.A. de la Pena-O'Shea, N. Snejko, A. Monge, E. Gutierrez-Puebla, "Dynamic calcium metal-framework acts as a selective organic solvent sponge", *Chemistry*, 2010, 16, 38, 11632; (b) C. Volkringer, J. Marrot, G. Férey, T. Loiseau, "Hydrothermal crystallization of three calcium-based hybrid solids with 2,6-naphthalene or 4,4'-biphenyl-dicarboxylates.", *Crystal Growth Design*, 2008, 8, 685.
- MIL-88B_4CH₃, MIL-88B_CH₃, MIL-88B_2CF₃, MIL-88B_2OH, MIL-88B_NO₂, MIL-88B_NH₂, MIL-88B_Cl, MIL-88B_Br, MIL-88B_4F: Para este tipo estructural, el lector puede referirse a las publicaciones relacionadas con el tipo MIL-88 anterior, particularmente (a) Serre y otros, "Role of solvent-host interactions that lead to very large swelling of hybrid frameworks", *Science*, 2007, 315, 1828-1831; (b) Surble y otros, "A new isorecticular class of metal-organic frameworks with the MIL-88 topology", *Chem. Commun.*, 2006, 284-286; (c) Mellot-Draznieks y otros, "Very large swelling in hybrid frameworks: a combined computational and power diffraction study", *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 16273-16278; (d) Horcajada y otros, "How linker's modification controls swelling properties of highly flexible iron(III) dicarboxylate MIL-88", *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133, 17839.
- MIL-127: Para este tipo estructural, el lector puede referirse a la siguiente publicación: A. Dhakshinamoorthy y otros, Iron(III) metal-organic frameworks as solid Lewis acids for the isomerization of α -pinene oxide, *Catal. Sci. Techn.*, 2012, 2, 324.
- MIL-140: Para este tipo estructural, el lector puede referirse a las siguientes publicaciones: V. Guillemin y otros, A series of isorecticular, highly stable, porous zirconium oxide based metal-organic frameworks, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51, 9267.
- MIL-142 y MIL-143: Para estos tipos estructurales, el lector puede referirse a la siguiente publicación: H. Chevreau, y otros, Mixed linker hybrid superpolyhedra for the production of a series of large-pore iron(III) carboxylate metal-organic frameworks, *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52, 5056.
- BioMIL-1: Para este tipo estructural, el lector puede referirse a la siguiente publicación: S.R. Miller y otros, Biodegradable therapeutic MOFs for the delivery of bioactive molecules, *Chem Commun*, 2010, 46, 4526.
- BioMIL-2: S.R. Miller, Small chemical causes drastic structural effects: the case of calcium glutarate, *CrystEngComm*, 2011, 13, 1894.
- BioMIL-3: S.R. Miller y otros, A rare example of a porous Ca-MOF for the controlled release of biologically active NO, *Chem Commun*, 2013, 49, 7773.
- BioMIL-4: E. Alvarez y otros A biocompatible calcium bisphosphonate coordination polymer: towards a metal-linker synergistic therapeutic effect? *Cryst. Eng. Comm*, 2013, 15, 9899.
- De acuerdo con una modalidad, el sólido de MOF de acuerdo con la invención tiene una unidad de la fórmula seleccionada del grupo que comprende:
- Fe(OH)[C₆H₄(CO₂)₂]₃ de estructura flexible, por ejemplo MIL-53 y su funcionalizado de MIL-53(Fe)_X(X=Cl, Br, CH₃, 2CF₃,...), ver referencia Devic y otros, "Functionalization in flexible porous solids : effect on the pore opening and the host-guest interactions", *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 1127;
- Fe₃OX[C₂H₂(CO₂)₂]₃ de estructura flexible, por ejemplo, MIL-88A;
- Fe₃OX[C₄H₄(CO₂)₂]₃ de estructura flexible, por ejemplo, MIL-89 (ver referencia: C. Serre, S. Surblé, C. Mellot-Draznieks, Y. Filinchuk, G. Férey, "Evidence of flexibility in the nanoporous iron(III) carboxylate MIL-89", *Dalton Trans.*, 2008, 5462-5464;
- Fe₃OX[C₆H₄(CO₂)₂]₃ de estructura flexible, por ejemplo, MIL-88B;
- Fe₃OX[O₂C-C₆(CH₃)₄-CO₂]₃.nH₂O de estructura flexible, por ejemplo MIL-88Bt;
- Fe₃OX[C₆H₄(CO₂)₂]₃ de estructura rígida, por ejemplo, MIL-101;
- Fe₃OX[C₆H₃(CO₂)₃]₃ de estructura rígida, por ejemplo, MIL-100;
- Fe₃OX[C₁₀H₆(CO₂)₂]₃ de estructura flexible, por ejemplo, MIL-88C;
- Fe₃OX[C₁₂H₈(CO₂)₂]₃ de estructura flexible, por ejemplo, MIL-88D;
- Zn₆N₂₄C₄₈H₆₀ de estructura rígida, por ejemplo, ZIF-8;

$\text{Zr}_6\text{O}_4(\text{OH})_4[(\text{CO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4]_6$ de estructura rígida, por ejemplo, UiO-66;

$\text{Ti}_8\text{O}_8(\text{OH})_4[(\text{CO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4]_6$ de estructura rígida, por ejemplo, MIL-125;

en la que X es como se definió anteriormente.

Más particularmente, el sólido de MOF de acuerdo con la invención puede tener una unidad de la fórmula seleccionada del grupo que comprende:

MIL-101 (Fe) o $\text{Fe}_3\text{O}[\text{C}_6\text{H}_4-(\text{CO}_2)_2]_3 \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura rígida;

MIL-101-C1 (Fe) o $\text{Fe}_3\text{O}[\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_3-(\text{CO}_2)_2]_3 \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura rígida;

MIL-101-NH₂ (Fe) o $\text{Fe}_3\text{O}[\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_3-(\text{CO}_2)_2]_3 \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura rígida;

MIL-101-2CF₃ (Fe) o $\text{Fe}_3\text{O}[(\text{CF}_3)_2-\text{C}_6\text{H}_2-(\text{CO}_2)_2]_3 \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura rígida;

MIL-88B-NO₂ (Fe) o $\text{Fe}_3\text{O}[\text{C}_6\text{H}_3\text{NO}_2-(\text{CO}_2)_2]_3 \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible;

MIL-88B-2OH (Fe) o $\text{Fe}_3\text{O}[\text{C}_6\text{H}_2(\text{OH})_2-(\text{CO}_2)_2]_3 \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible;

MIL-883-NH₂ (Fe) o $\text{Fe}_3\text{O}[\text{C}_6\text{H}_3\text{NH}_2-(\text{CO}_2)_2]_3 \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible;

MIL-88B-CH₃ (Fe) o $\text{Fe}_3\text{O}[\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_3-(\text{CO}_2)_2]_3 \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible;

MIL-88B-2CH₃ (Fe) o $\text{Fe}_3\text{O}[\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_2-(\text{CO}_2)_2]_3 \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible;

MIL-88B-Cl (Fe) o $\text{Fe}_3\text{O}[\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}-(\text{CO}_2)_2]_3 \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible;

MIL-88B-4CH₃ (Fe) o $\text{Fe}_3\text{O}[\text{C}_6(\text{CH}_3)_4-(\text{CO}_2)_2]_3 \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible;

MIL-88B-4F (Fe) o $\text{Fe}_3\text{O}[\text{C}_6\text{F}_4-(\text{CO}_2)_2]_3 \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible;

MIL-88B-Br (Fe) o $\text{Fe}_3\text{O}[\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}-(\text{CO}_2)_2]_3 \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible;

MIL-88B-2CF₃ (Fe) o $\text{Fe}_3\text{O}[(\text{CF}_3)_2-\text{C}_6\text{H}_2-(\text{CO}_2)_2]_3 \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible;

MIL-88D 4CH₃ (Fe) o $\text{Fe}_3\text{O}[\text{C}_{12}\text{H}_4(\text{CH}_3)_4-(\text{CO}_2)_2]_3 \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible;

MIL-88D 2CH₃ (Fe) o $\text{Fe}_3\text{O}[\text{C}_{12}\text{H}_6(\text{CH}_3)_2-(\text{CO}_2)_2]_3 \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible;

MIL-88E (Pir) (Fe) o $\text{Fe}_3\text{O}[\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2-(\text{CO}_2)_2]_3 \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible;

MIL-88F (Tio) (Fe) o $\text{Fe}_3\text{O}[\text{C}_4\text{H}_2\text{S}-(\text{CO}_2)_2]_3 \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible;

MIL-53-2OH (Fe) o $\text{FeO}(\text{OH})[\text{C}_6\text{H}_2(\text{OH})_2-(\text{CO}_2)_2] \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible;

MIL-53-NH₂ (Fe) o $\text{FeO}(\text{OH})[\text{C}_6\text{H}_2\text{NH}_2-(\text{CO}_2)_2] \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible;

MIL-53-Cl (Fe) o $\text{FeO}(\text{OH})[\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}-(\text{CO}_2)_2] \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible;

MIL-53-Br (Fe) o $\text{FeO}(\text{OH})[\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}-(\text{CO}_2)_2] \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible;

MIL-53-2CF₃ (Fe) o $\text{FeO}(\text{OH})[\text{C}_6\text{H}_2(\text{CF}_3)_2-(\text{CO}_2)_2] \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible;

MIL-53-CH₃ (Fe) o $\text{FeO}(\text{OH})[\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_3-(\text{CO}_2)_2] \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible;

MIL-53-2COOH (Fe) o $\text{FeO}(\text{OH})[\text{C}_6\text{H}_3-(\text{CO}_2)_4] \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible;

MIL-88G (AzBz) (Fe) o $\text{Fe}_3\text{O}[\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2-(\text{CO}_2)_2]_3 \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible;

MIL-88G 2Cl (AzBz-2Cl) (Fe) o $\text{Fe}_3\text{O}[\text{C}_{12}\text{H}_6\text{N}_2\text{Cl}_2-(\text{CO}_2)_2]_3 \cdot \text{X} \cdot \text{nH}_2\text{O}$ (X=F, Cl, OH) de estructura flexible.

Adicionalmente, del mismo ligando L de ácido carboxílico y las mismas bases de hierro (cadenas o trímeros), los inventores fueron capaces de obtener materiales de MOF de la misma fórmula general (I), pero de diferentes estructuras. Este es el caso, por ejemplo, para los sólidos MIL-88B y MIL-101. Específicamente, la diferencia entre los sólidos MIL-

88B y MIL-101 reside en el modo de conexión de los ligandos a los trímeros octaédricos: en el sólido MIL-101, los ligandos L se ensamblan en forma de tetraedros rígidos, mientras que en el sólido MIL-88B, forman bipirámides trigonales, lo que permite la separación entre los trímeros.

5 Estos diversos materiales se presentan en las solicitudes de patente internacional WO2009/77670 y WO2009/77671. El modo de ensamblaje de estos ligandos puede controlarse durante la síntesis, por ejemplo, mediante ajuste del pH. Por ejemplo, el sólido MIL-88 se obtiene en un medio menos ácido que el sólido MIL-101, como se describió en la solicitud de patente internacional WO2009/77671.

10 De acuerdo con una modalidad, el sólido de MOF de la presente invención puede tener una fase seleccionada del grupo que comprende: MIL-53, MIL-88, MIL-100, MIL-101, MIL-102 descritas en la solicitud de patente internacional WO2009/77671, ZIF-8, MIL-127, MIL-140, MIL-125 y UiO-66.

15 De acuerdo con una modalidad específica de la invención, el sólido de MOF cuya superficie exterior está modificada, se selecciona de MIL-100 y ZIF-8, preferentemente de MIL-100(Fe), MIL-100(Al) o ZIF- 8.

20 De acuerdo con una modalidad, el sólido de MOF de acuerdo con la invención puede comprender al menos un metal con propiedades paramagnéticas o diamagnéticas. Preferentemente, el sólido de MOF de acuerdo con la invención puede comprender uno o más metales paramagnéticos idénticos o diferentes, que puede ser hierro. De acuerdo con una modalidad, el sólido de MOF de acuerdo con la invención puede comprender uno o más iones metálicos paramagnéticos idénticos o diferentes, que pueden seleccionarse del grupo que comprende Fe^{2+} y Fe^{3+} .

25 Específicamente, los agentes de contraste se caracterizan por relaxividad. Cuanto mayor sea esta relaxividad, mayor será el efecto de los agentes de contraste. La relaxividad corresponde a la capacidad de los agentes de contraste para modificar los tiempos de relajación de los protones del agua del medio después de la aplicación de un campo magnético. Esto depende de las propiedades paramagnéticas de los metales usados, pero además de la cantidad y movilidad de las moléculas de agua que se coordinan con el metal en la primera esfera interna, lo que aporta la mayor contribución, y además en la esfera externa. Estas "esferas de coordinación" representan los átomos unidos inmediatamente al centro metálico en el caso de la 1^{ra} esfera; para la esfera externa, esto representa los átomos ubicados inmediatamente fuera de la 1^{ra} esfera.

30 En el caso del sólido de la invención, además de la susceptibilidad magnética del metal, en este ejemplo hierro (III), las características estructurales del sólido de la presente invención permiten que el agua se coordine alrededor de la 1^{ra} esfera de coordinación y circule en los poros, lo que induce un efecto en los tiempos de relajación T1 longitudinal y T2 transversal de los protones de agua. Especialmente, la relaxividad r2 del sólido es suficiente para uso *in vivo* durante experimentos con eco de gradiente.

Superficie exterior modificada del sólido poroso

40 El polímero injertado sobre la superficie exterior del sólido poroso de la invención simultáneamente se sintetiza y se injerta sobre dicha superficie exterior a través del contacto de:

45 - un sólido poroso; y
- una solución precursora con polímero que comprende un iniciador de adhesión, y al menos un monómero polimerizable por radicales;

en condiciones que permiten la formación de entidades radicales.

50 En una modalidad, el polímero simultáneamente se sintetiza y se injerta en sobre dicha superficie exterior en condiciones que permitan la formación de entidades radicales en ausencia de ácido L-ascórbico.

55 De acuerdo con una modalidad, el polímero injertado en la superficie exterior del sólido poroso tiene un peso molecular (Mw) que varía de 10 a 100 000 g/mol, preferentemente de 100 a 50 000 g/mol, con mayor preferencia por debajo de 20 000 g/mol. De acuerdo con una modalidad, el polímero injertado en la superficie exterior del sólido poroso tiene un peso molecular (Mw) igual a aproximadamente 480 Da, 2 kDa o 5 kDa.

60 De acuerdo con una modalidad, el polímero injertado en la superficie exterior del sólido poroso tiene cualquier estructura y/o conformación de cadena que comprende (co)polímero lineal, de bloque, aleatorio, en gradiente, estrellado, de injerto o "avispero", hiperramificado o dendrítico. De acuerdo con una modalidad preferida, el polímero no tiene conformación de cadena lineal.

65 De acuerdo con una modalidad, la cantidad de polímero injertado en la superficie exterior del sólido poroso varía de 0.5 a 100 % en peso (en donde % en peso representa el porcentaje en peso contra el peso del sólido poroso), preferentemente de 1 a 50 % en peso, con mayor preferencia de 5 a 40 % en peso con respecto al peso del sólido poroso seco. En una modalidad, la cantidad de polímero injertado en la superficie exterior del sólido poroso es aproximadamente 30 % en peso

con respecto al peso del sólido poroso seco. En una modalidad, la cantidad de polímero injertado en la superficie exterior del sólido poroso es aproximadamente 10 % en peso con respecto al peso del sólido poroso seco.

De acuerdo con una modalidad, la densidad del polímero injertado en la superficie exterior del sólido de MOF varía de 1 a 30 entidades pomm^2 , preferentemente de 5 a 20 entidades por nm^2 . En una modalidad, la densidad del polímero injertado en la superficie exterior del sólido de MOF es de aproximadamente 10 entidades por nm^2 .

En una modalidad, el sólido poroso con superficie exterior modificada de la invención permanece estable en condiciones fisiológicas durante un período de tiempo que varía de 0.5 a 200 horas, preferentemente de 2 a 72 horas, con mayor preferencia de 4 a 24 horas. Por "permanecer estable" se entiende que el polímero permanece asociado a la superficie exterior de la partícula (no se libera al medio).

De acuerdo con una modalidad preferida, la cristalinidad del sólido poroso y del sólido poroso modificado de la invención puede determinarse mediante difracción de rayos X (XRD), preferentemente difracción de rayos X en polvo (XRPD). Las mediciones pueden realizarse mediante el uso de un difractómetro D8 Advance Bruker, preferentemente con radiación $\text{Cu K}\alpha 1$ ($\lambda = 1.54056$ angstroms) de 3 a 30° (2θ) mediante el uso de un tamaño de paso de 0.02° y 4 s por paso en modo continuo.

De acuerdo con una modalidad, la presencia del polímero en el sólido poroso modificado de la invención puede detectarse mediante el uso de espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR). La medición puede realizarse con un instrumento Nicolet 6700 (Thermo scientific, Estados Unidos) de 4000 a 400 cm^{-1} .

De acuerdo con una modalidad, el tamaño de partícula del sólido poroso y del sólido poroso modificado de la invención puede determinarse mediante el uso de Dispersión de Luz Dinámica (DLS). Las mediciones pueden realizarse en un Zetasizer Nano (Malvern Instruments). En una modalidad, el tamaño de partícula del sólido poroso y del sólido poroso modificado de la invención son menores que $1\text{ }\mu\text{m}$. En una modalidad, el tamaño de partícula del sólido poroso de la invención es de aproximadamente 148 nm . En una modalidad, el tamaño de partícula del sólido poroso de la invención es de aproximadamente 171 nm . En una modalidad, el tamaño de partícula del sólido poroso modificado de la invención es de aproximadamente 134 nm . En una modalidad, el tamaño de partícula del sólido poroso modificado de la invención es de aproximadamente 176 nm .

De acuerdo con una modalidad, la porosidad del sólido poroso y del sólido poroso modificado de la invención y la localización del polímero en la superficie del sólido poroso modificado puede determinarse mediante el registro de isothermas de adsorción de N_2 . Las mediciones pueden realizarse a 77 K mediante el uso de un BELsorp Mini (Bel, Japón). En una modalidad, antes del análisis, se evacuaron aproximadamente 30 mg de muestra a 140°C C bajo vacío primario durante 3 h .

De acuerdo con una modalidad, la cuantificación de la cantidad de polímero en el sólido poroso modificado de la invención puede realizarse mediante análisis termogravimétrico (TGA). Preferentemente las muestras de temperatura ambiente (TA) ($5\text{--}10\text{ mg}$) se analizan en un Perkin Elmer Diamond TGA/DTA STA 6000 en atmósfera de O_2 ($20\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$), a una velocidad de calentamiento de $3^\circ\text{C}/\text{min}$ para el intervalo de temperatura entre TA y 600°C . Los resultados se expresan en porcentaje en peso con respecto al peso del sólido de MOF seco.

De acuerdo con una modalidad, el potencial ζ del sólido poroso modificado de la invención se determina por Dispersión de Luz Electroforética (ELS). Las mediciones pueden realizarse en un Zetasizer Nano (Malvern Instruments).

De acuerdo con una modalidad, la naturaleza del mecanismo de injerto se determina por espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (XPS). La medición puede realizarse mediante el uso del aparato XPS (fuente monocromática de Kratos Axis Ultra DLD $\text{AlK}\alpha$).

Proceso de obtención

La presente invención se relaciona además con un proceso para fabricar un sólido poroso con superficie exterior modificada.

De acuerdo con una modalidad, el proceso de la invención es un proceso para preparar un sólido poroso con una superficie exterior modificada por al menos un polímero; dicho al menos un polímero que simultáneamente se sintetiza en solución y se injerta en la superficie exterior de dicho sólido poroso, que comprende poner en contacto:

- un sólido poroso; y
- una solución precursora con polímero que comprende un iniciador de adhesión, y al menos un monómero polimerizable por radicales;

en condiciones que permiten la formación de entidades radicales.

En una modalidad, el proceso se lleva a cabo en ausencia de ácido L-ascórbico.

De acuerdo con una modalidad, el sólido poroso es un sólido particular seleccionado del grupo que comprende alúmina, sílice, hidroxiapatita, B-TCP, zirconia, titania y/o un sólido de MOF.

De acuerdo con una modalidad preferida, el sólido poroso es un sólido de MOF como se describió anteriormente. La fabricación del sólido de MOF modificado usado en el proceso de la invención puede realizarse como se describe en la solicitud de patente internacional WO2009/077670.

De acuerdo con una modalidad, el monómero polimerizable se selecciona de cualquier alqueno polimerizable por radicales que comprende (met)acrilato, estireno, acrilamida o dieno y/o derivados de estos; preferentemente el monómero polimerizable es monómero de (met)acrilato; con mayor preferencia es acrilato de poli(etilenglicol) metil éter o metacrilato de hidroxietilo (HEMA). En una modalidad, el monómero polimerizable es acril-PEG.

De acuerdo con una modalidad, el proceso de la invención comprende además al menos una etapa para preparar al menos una cubierta de polímero adicional sobre el sólido poroso modificado, que comprende poner en contacto:

- el sólido poroso modificado funcionalizado con una primera capa de polímero; y
- una solución precursora con polímero que comprende un iniciador de adhesión y al menos un monómero polimerizable por radicales (dicho monómero que es el mismo o diferente del monómero usado para la síntesis de la primera capa de polímero);

en condiciones que permiten la formación de entidades radicales.

De acuerdo con una modalidad, el proceso de la invención comprende además más de una etapa para funcionalizar el polímero anclado en la superficie exterior del sólido poroso modificado, que comprende poner en contacto:

- el sólido poroso con superficie exterior modificada; y
- una solución que comprende una molécula de interés.

De acuerdo con una modalidad, la molécula de interés es un compuesto seleccionado del grupo de compuestos biológicamente activos (tales como, por ejemplo, fármacos, cosméticos, moléculas pequeñas para dirigirse a tumores tales como ácido fólico o biotina y similares), o agente de contraste (como, por ejemplo, óxidos de hierro, oro, fluoróforos, etc.).

Como se explicó anteriormente, la reacción del injerto comprende en primer lugar la formación de radicales a partir del iniciador de adhesión. La formación de radicales puede iniciarse en presencia de un activador químico y/o condiciones químicas o físicas. De acuerdo con una modalidad, las condiciones que permiten la formación de entidades radicales en el proceso de la invención pueden obtenerse mediante el uso de un activador, por ejemplo, por variación de la temperatura y/o adición de un activador químico y/o mediante el uso de un ambiente fotoquímico y/o radioquímico.

De acuerdo con una primera modalidad, las condiciones que permiten la formación de entidades radicales pueden obtenerse mediante adición en la solución usada en el proceso de la presente invención un agente reductor como activador químico. El agente reductor puede ser, por ejemplo, un metal, generalmente en forma finamente dividida (lana metálica o limaduras metálicas), tal como hierro, cinc, níquel; una sal metálica o metaloceno; un agente reductor orgánico tal como ácido ortofosfórico, glucosa, galactosa, hidrógeno.

De acuerdo con una modalidad preferida, las condiciones que permiten la formación de entidades radicales comprenden el uso de un agente reductor, preferentemente polvo de hierro.

De acuerdo con una modalidad específica, el agente reductor no es ácido ortofosfórico. De acuerdo con una modalidad específica, el agente reductor no es ácido ascórbico.

De acuerdo con una modalidad específica, el agente reductor es un ion metálico que no modifica la integridad del sólido poroso después de la modificación de su superficie exterior mediante polímeros; especialmente el agente reductor solo participa en la implementación de la superficie de modificación por el polímero.

Preferentemente, el agente reductor es farmacéuticamente aceptable.

En la presente invención, el iniciador de adhesión comprende, preferentemente, una función de sal de diazonio que permita su quimioadsorción en el material de MOF. Cuando la sal de diazonio se reduce para formar un radical arilo, existe al mismo tiempo, una liberación de nitrógeno.

De acuerdo con la segunda modalidad, la formación de radicales se inicia mediante unas condiciones físicas, por ejemplo, mediante el uso de una temperatura específica o mediante iluminación a una longitud de onda dada. Los ejemplos de condiciones de iniciación se han descrito previamente en el documento WO2008/070852, que se incorpora en la presente descripción como referencia.

De acuerdo con una modalidad, la solución usada en el proceso de la invención es una solución ácida; preferentemente en solución de HCl. En esta modalidad, el pH de la solución varía de 1 a 7, preferentemente de 2 a 4, con mayor preferencia menos de o igual a 3. Preferentemente, en esta modalidad, el proceso de la invención se realiza mediante el uso de una solución de 50 mM de HCl. De acuerdo con una modalidad alternativa, la solución usada en el proceso de la invención tiene un pH que varía de 1 a 7, preferentemente de 3 a 7, con mayor preferencia la solución es una solución neutra, preferentemente, agua.

De acuerdo con una modalidad, el disolvente de la solución usada en el proceso de la invención es un disolvente prótico. En una modalidad, dicho disolvente prótico se selecciona del grupo que comprende agua, agua desionizada, agua destilada, acidificada o no, ácido acético, disolventes hidroxilados tales como metanol y etanol, glicoles líquidos de bajo peso molecular tales como etilenglicol y mezclas de estos. En una modalidad preferida, el disolvente prótico es agua, agua desionizada o agua destilada, acidificada o no. De acuerdo con otra modalidad, el disolvente de la solución usada en el proceso de la invención es un disolvente aprótico, preferentemente dimetilsulfóxido. Alternativamente, el disolvente de la solución usada en el proceso de la invención es una mezcla de un disolvente prótico o una mezcla de disolventes próticos junto con un disolvente aprótico o una mezcla de disolventes apróticos.

Preferentemente, el disolvente es farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con una modalidad, el disolvente de la solución usada en el proceso de la invención comprende un iniciador de adhesión o su precursor. En una modalidad específica, el precursor del iniciador de adhesión permite la síntesis *in situ* del iniciador de adhesión antes de ponerse en contacto con un sólido poroso.

De acuerdo con una modalidad, el iniciador de adhesión usado en el proceso de la invención es una sal de diazonio escindible de Fórmula (II):



en donde,

A⁻ representa un anión monovalente,

R representa un grupo arilo.

De acuerdo con una modalidad muy preferida, el iniciador de adhesión se selecciona de sales de arilo diazonio escindibles, sales de arilo amonio, sales de arilo fosfonio y sales de arilo sulfonio. De acuerdo con una modalidad específica, el iniciador de adhesión es una sal de 4-nitrobenceno diazonio (NBD).

De acuerdo con una primera modalidad, el iniciador de adhesión bajo la forma de una sal de diazonio se introduce directamente en la solución usada en el proceso de la presente invención. En una modalidad, la sal de diazonio puede haberse obtenido separadamente mediante reacción de un derivado de anilina (es decir, una amina primaria aromática) con dietil eterato de trifluoruro de boro en presencia de nitrito de terc-butilo y separación de la sal de diazonio resultante. El experto en la materia puede además referirse a otros métodos conocidos para sintetizar y aislar sales de diazonio para obtener los iniciadores de adhesión.

De acuerdo con una segunda modalidad, el iniciador de adhesión bajo la forma de una sal de diazonio se prepara *in situ* en la solución usada en el proceso de la presente invención antes de ponerse en contacto con un sólido poroso. La sal de diazonio puede obtenerse mediante reacción de un derivado de anilina (es decir, una amina primaria aromática) con NaNO₂ en un medio ácido. Para un método experimental detallado que puede usarse para tal preparación *in situ*, un experto en la materia puede referirse a Lyskawa y Belanger, Chem. Mater. 18, 2006, 4755-4763. El injerto se realizará después directamente en la solución usada para la preparación de la sal de diazonio.

De acuerdo con una modalidad, la cantidad de iniciador de adhesión, en la solución usada en el proceso de la presente invención puede variar según lo desee el experimentador. Las variaciones de esta cantidad pueden contribuir en el control del peso molecular del polímero injertado y en su repartición sobre la superficie. Para obtener un polímero injertado sobre la superficie exterior bastante completa del sólido poroso, es necesario usar una cantidad mínima de iniciador de adhesión que pueda estimarse mediante el cálculo del tamaño molecular junto con el tamaño de la superficie a injertar.

Preferentemente, el iniciador de adhesión es farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con una modalidad el monómero polimerizable se selecciona de cualquier alqueno polimerizable por radicales; preferentemente, el monómero polimerizable se selecciona del grupo de acetato de vinilo, acrilonitrilo, metacrilonitrilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de butilo, metacrilato de propilo, metacrilato de hidroxietilo (HEMA), metacrilato de hidroxipropilo, metacrilato de glicidilo y sus derivados; acrilamidas y/o alquilaminometacrilamida y sus derivados; cianoacrilato, di(met)acrilato, tri(met)acrilato, terta(met)acrilato, acrilato de poli(etilenglicol) metil éter y sus derivados; estireno y sus derivados; paracloroestireno, pentafluoroestireno, N-vinilpirrolidona, 4-vinilpiridina, 2-vinilpiridina, haluro de vinilo, haluro de (met)acrilato, divinilbenceno y reticulante vinílico a base de (met)acrilato o estireno o sus derivados.

- De acuerdo con una modalidad muy preferida, el monómero polimerizable por radicales se selecciona de cualquier alqueno polimerizable por radicales que comprende (met)acrilato, estireno, acrilamida o dieno y derivados de estos; preferentemente el monómero polimerizable por radicales es monómero a base de (met)acrilato; con mayor preferencia es acrilato de poli(etilenglicol) metil éter o metacrilato de hidroxietilo.
- De acuerdo con una modalidad, el monómero polimerizable por radicales proporciona cualquier estructura y/o conformación de cadena que comprende (co)polímero lineal, de bloque, aleatorio, de gradiente, tipo estrella, de injerto o tipo "peine", hiperramificado o dendrítico. De acuerdo con una modalidad preferida, el polímero no tiene conformación de cadena lineal.
- De acuerdo con una modalidad, el peso molecular molar del monómero polimerizable varía de 100 Da a 10 kDa, preferentemente de 400 Da a 6 kDa, con mayor preferencia es igual a 480 Da, 2 kDa o 5 kDa.
- La cantidad de monómero polimerizable en la solución usada en el proceso de la presente invención puede variar según lo desee el experimentador. Las variaciones de esta cantidad pueden contribuir en el control del peso molecular del polímero injertado. De acuerdo con una modalidad, la concentración de monómero polimerizable en la solución usada en el proceso de la presente invención está preferentemente por debajo de 0.1 mol/L, con mayor preferencia de $5 \cdot 10^{-2}$ mol/L a 10^{-6} mol/L.
- Preferentemente, el monómero es farmacéuticamente aceptable.
- El proceso de la presente invención se lleva a cabo en condiciones suaves y no destructivas, preferentemente en condiciones normales de temperatura y presión.
- De acuerdo con una modalidad, el sólido poroso a injertar se sumerge en la solución usada en el proceso de la invención. De acuerdo con otra modalidad, la solución se pulveriza sobre la superficie exterior del sólido poroso.
- De acuerdo con una modalidad, la reacción se lleva a cabo durante un período de tiempo que varía de 5 min a 90 min, preferentemente de 10 min a 30 min.
- De acuerdo con una modalidad, el tiempo de reacción puede ajustarse. Este ajuste del tiempo de exposición de la superficie del material a la solución precursora con polímero hace posible controlar el tamaño de la cadena polimérica que se obtiene y así, el peso molecular del polímero.
- De acuerdo con una modalidad, la eficiencia del injerto puede determinarse mediante cualquier medio adecuado de análisis, especialmente mediante mediciones de espectroscopía de fotoelectrones X (XPS). De acuerdo con una modalidad, el análisis de XPS puede realizarse mediante el uso de un aparato Kratos XPS.
- De acuerdo con otra modalidad, la superficie exterior del sólido poroso puede pretratarse mediante un tratamiento ácido, o un tratamiento oxidorreductor. De acuerdo con una modalidad específica, la superficie exterior del sólido poroso puede activarse mediante tratamiento con KF, por ejemplo, por dispersión del sólido poroso en una solución de KF.
- De acuerdo con una modalidad preferida, el proceso de la presente invención se lleva a cabo en condiciones normales de temperatura y presión; en agua, y comprende:
- polvo de hierro como agente reductor,
 - Sal de 4-nitrobenceno diazonio como iniciador de adhesión,
 - Acrilato de poli(etilenglicol) metil éter o metacrilato de hidroxietilo como monómero.
- Uso del sólido poroso modificado
- La invención se relaciona además con el uso de los sólidos porosos modificados de la invención; preferentemente el uso de los sólidos de MOF modificados.
- De acuerdo con una modalidad, el sólido poroso modificado puede usarse para almacenamiento de gases, adsorción de líquidos, separación de fluidos, catálisis.
- De acuerdo con una modalidad, el sólido poroso modificado de la invención puede usarse como un agente de contraste y/o para portar compuestos farmacéuticos. Además, puede usarse para aplicaciones en el campo de la cosmética. Puede usarse además para vectorización y/o monitoreo de compuestos farmacéuticos en un organismo.
- De acuerdo con una modalidad, el sólido poroso modificado de la invención comprende en sus poros o en su superficie al menos un principio farmacéuticamente activo y/o una sustancia activa adecuada para su formulación en un producto cosmético y/o un marcador.
- El solicitante ha demostrado que las características estructurales particulares del sólido de la presente invención, especialmente en términos de flexibilidad o de tamaño de poro, dan propiedades particularmente ventajosas,

especialmente en términos de capacidad de adsorción, de adsorción selectiva y de pureza. Estos materiales permiten así la adsorción selectiva de moléculas, por ejemplo, moléculas farmacéuticas, con un costo energético favorable y un tiempo de liberación más prolongado. Así, los estudios de investigación realizados por el solicitante les han permitido demostrar la ventaja de los materiales de MOF para adsorber y portar principios activos.

Así, la invención se relaciona además con el uso del sólido poroso, preferentemente sólido de MOF, de acuerdo con la invención, que comprende en sus poros o en su superficie principio al menos un principio farmacéuticamente activo.

Especialmente, la invención se relaciona con el uso del sólido poroso, preferentemente sólido de MOF, de acuerdo con la invención cargado con el principio farmacéuticamente activo como medicamento. El principio farmacéuticamente activo puede estar contenido en los poros o en la superficie del sólido de acuerdo con la invención. Esto es lo que se entiende en el resto de este documento por la expresión "sólido poroso o de MOF cargado con principio farmacéuticamente activo".

Más generalmente, el término "sólido poroso o de MOF cargado con el componente Y" se refiere a un sólido poroso o de MOF de acuerdo con la invención, que contiene en sus poros o en su superficie el componente Y. El componente Y puede adsorberse o unirse por enlace covalente, por enlace de hidrógeno, mediante enlace de Van der Waals, por interacción electrostática en la superficie o en los poros del sólido poroso o de MOF. Este componente Y puede ser, como se indicó anteriormente, un principio farmacéuticamente activo.

En la presente invención, el término "principio activo" se refiere a una molécula que posee un efecto terapéutico. Por ejemplo, el principio activo puede ser cualquier molécula que tenga propiedades terapéuticas usadas en un medicamento. El principio activo puede ser, por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agentes abortivos, alfabloqueantes, agonistas alfa2, aminosidos, analgésicos, anestésicos, anestésicos locales, anorexígenos, antagonistas de 5HT3, antagonistas del calcio, antianginosos, antiaritmicos, antibióticos, anticolinérgicos, anticolinesterásicos, antidiabéticos, antidiarreicos, antidepresivos, antihistamínicos, antihipertensivos, antimicóticos, antipalúdicos, antiparasitarios, antipsicóticos, antipiréticos, antirretrovirales, antisépticos, antiespasmódicos, antivirales, antieméticos, antiepilépticos, ansiolíticos, barbitúricos, benzodiazepinas, broncodilatadores, betabloqueantes, quimioterapéuticos, corticosteroides, diuréticos, diuréticos de asa, diuréticos osmóticos, depresores, glucocorticoides, alucinógenos, hipnóticos, inmunosupresores, inhibidores de anhidrasa carbónica, inhibidores de neuraminidasa, inhibidores de pomps de protones, inhibidores de TNF, inhibidores de la recaptación de serotonina, HMG-CoA inhibidores de la reductasa (o estatinas), queratolíticos, laxantes, mineralocorticoides, miorelajantes, neurolépticos, psicotrópicos, espasmolíticos, estimulantes, sedantes, tocolíticos o vasodilatadores. Esta lista no es exhaustiva y puede extenderse a cualquier principio activo terapéutico conocido por el experto en la técnica.

De hecho, el sólido poroso modificado, en particular, sólido de MOF, de acuerdo con la invención presenta la ventaja de poseer altas capacidades de adsorción o de carga. De hecho, el sólido de la presente invención posee un microambiente interno hidrófobo/hidrófilo favorable.

Adicionalmente, puede adsorber eficientemente moléculas farmacéuticas que tienen dificultades particulares de encapsulación, por ejemplo, a causa de su inestabilidad, su alta reactividad, su pobre solubilidad, su fuerte tendencia a cristalizar, su naturaleza hidrófila o anfifílica.

Por ejemplo, el sólido de acuerdo con la invención puede cargarse con al menos un principio farmacéuticamente activo que tiene una o más de las siguientes características: hidrófilico, anfifilico, lipofílico, inestable, tóxico, fuerte tendencia a cristalizar o sustancialmente insoluble.

El término "tóxico" se refiere a un principio farmacéuticamente activo que tiene efectos nocivos propenso a dificultar su uso en aplicaciones médicas o veterinarias. Pueden ser, por ejemplo, agentes alquilantes tales como busulfán, cisplatino o nitrosoureas tales como lomustina. Después de la metabolización, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes con ácidos nucleicos. La formación de estos enlaces puede resultar en:

- transcripción de ADN y trastornos de replicación,
- sustituciones de bases en el ADN,
- escisiones de bases y división de la cadena de ADN.

Su actividad farmacológica principal se manifiesta durante la fase de síntesis de ADN. Sus efectos tóxicos incluyen: mielosupresión, esterilidad y leucemia no linfocítica.

El cisplatino causa puente intracatenario del ADN, tiene baja mielotoxicidad, pero es un poderoso emético y puede ser nefrotóxico.

El término "fuerte tendencia a cristalizar" se refiere a un principio farmacéuticamente activo que tiene una tendencia a autoasociarse en una red cristalina en lugar de incluirse en otras estructuras. Así, dicho compuesto tiende a formar cristales durante el proceso de encapsulación usado, en lugar de incluirse en las partículas. Esto proporciona así al final del proceso una mezcla de partículas que están poco cargadas con principios farmacéuticamente activos y cristales de estos. Puede ser, por ejemplo, busulfán. En dosis altas, tiene un efecto secundario grave, particularmente, enfermedad hepática venooclusiva. Esto probablemente resulta de la fuerte tendencia de cristalización de esta molécula. El

apilamiento de cristales se rige por fuertes interacciones dipolo-dipolo entre los grupos metilsulfonato de este principio activo.

5 El término "sustancialmente insoluble" se refiere a un principio farmacéuticamente activo cuya solubilidad es menor de 0.1 mg/ml en agua. Puede ser, por ejemplo, busulfán.

El término "inestable" se refiere a un principio farmacéuticamente activo que puede descomponerse, cristalizar y/o reaccionar, y al hacerlo pierde su estructura y su actividad. Un posible ejemplo de esto es busulfán.

10 Además, el principio farmacéuticamente activo puede ser cualquier molécula que tiene actividad biológica, por ejemplo, un medicamento, especialmente un agente anticancerígeno, un agente antiviral, un análogo de nucleósido modificado o sin modificar, un ácido nucleico, un anticuerpo, una proteína, una vitamina.

15 Entre los principios activos hidrófilos, que pueden citarse, por ejemplo, son fosfato de azidotimidina o no (AZTP o AZT), CDV (cidofovir), 5-fluorouracilo y citarabina.

Entre los principios activos anfífilos, que pueden citarse, por ejemplo, son busulfán, cloruro de doxorrubicina y cloruro de imipramina.

20 Entre los principios activos lipofílicos, que pueden citarse, por ejemplo, son tamoxifeno, docetaxel, paclitaxel, ibuprofeno, lidocaína, vitaminas liposolubles tales como las vitaminas A (retinol), D (calciferol), E (tocoferol), K1 (filoquinona) y K2 (menaquinona).

25 De acuerdo con una modalidad, el sólido de acuerdo con la invención se carga con al menos un principio farmacéuticamente activo elegido, por ejemplo, del grupo que comprende taxotere, busulfán, azidotimidina (AZT), fosfato de azidotimidina (AZTP), cidofovir, ibuprofeno, antibióticos, gemcitabina y tamoxifeno, zalcitabina (ddC) y didanosina (ddl).

30 Ventajosamente, el sólido de la invención puede cargarse con al menos un principio farmacéuticamente activo elegido, por ejemplo, del grupo que comprende busulfán, azidotimidina (AZT), fosfato de azidotimidina (AZTP), cidofovir, gemcitabina e ibuprofeno.

Adicionalmente, el sólido de acuerdo con la invención puede cargarse con al menos un compuesto de interés cosmético.

35 El término "compuesto de interés cosmético" se refiere a cualquier sustancia activa incluida en la formulación de una preparación cosmética, es decir, una preparación destinada a colocarse en contacto con diversas partes superficiales del cuerpo humano, especialmente la epidermis, los sistemas capilares y pilosos, los órganos externos, los dientes y las membranas mucosas, para el propósito, exclusiva o principalmente, de limpiarlos, protegerlos o perfumarlos, mientras se mantiene el cuerpo humano en buen estado, al modificar su apariencia o corregir su olor. El término "sustancia activa" se refiere a una sustancia que asegura la eficacia de la preparación cosmética.

40 El compuesto de interés cosmético puede ser una sustancia activa incluida en la preparación de cualquier preparación cosmética conocida por los expertos en la técnica, por ejemplo productos de higiene (por ejemplo, desmaquillante, pasta de dientes, desodorante, gel de ducha, jabón o champú), productos para el cuidado (por ejemplo, crema antiarrugas, crema de día, crema de noche, crema hidratante, agua floral, exfoliante, máscara de belleza con leche, bálsamo labial o tónico), productos para el cuidado del cabello (por ejemplo, acondicionador, suavizante, gel, aceite, laca, máscara o tinte para el cabello), productos de maquillaje (por ejemplo, corrector, producto autobronceador, delineador de ojos, maquillaje en polvo, base, kohl, rímel, polvo, producto blanqueador de la piel, lápiz de labios o esmalte de uñas), fragancias (por ejemplo, agua de colonia, agua de tocador o fragancia), productos antisolares (por ejemplo, cremas para después del sol y antisolares, aceites y lociones), productos de afeitado y productos para la depilación (por ejemplo, loción para después del afeitado, crema depiladora o espuma de afeitar) o preparaciones para el baño y la ducha (por ejemplo, baño de burbujas, aceite de baño o sales de baño).

De acuerdo con la invención, el compuesto de interés cosmético puede elegirse, por ejemplo, del grupo que comprende:

- 55 - un antioxidante (por ejemplo, ácido cítrico, betacaroteno, vitamina E, ácido glicólico, glutatión, vitamina C, polifenoles, licopeno, flavonoides, taninos, antocianos, N-acetilcisteína (depurador de radicales libres)),
 - una vitamina (por ejemplo, vitamina A, B3, B5, B6, B2, B1, B9, B8, B12, C, E, D, K, K1, K2),
 - un liporegulador (por ejemplo, cafeína o teofilina),
 - un agente fotoprotector (por ejemplo, benzofenona-3(2-hidroxi-4-metoxibenzofenona), ácido benzofenona-4-(2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfónico), ácido 2-fenilbencimidazol-5-sulfónico),
 60 - un humectante (por ejemplo, urea, ácido hialurónico o sorbitol).

Por ejemplo, el sólido de acuerdo con la invención puede cargarse con al menos un compuesto de interés cosmético seleccionado del grupo que comprende benzofenona, visnadina, ácido salicílico, ácido ascórbico, benzofenona y sus derivados, cafeína, urea, ácido hialurónico, etc.

De acuerdo con la invención, el polímero injertado puede funcionalizarse mediante una molécula fluorescente. Por ejemplo, puede ser rodamina (por ejemplo, rodamina B), fluoresceína, luciferasa, pireno y derivados de estos, aminopirrolidino-7-nitrobenzo-furazano o puntos cuánticos.

5 Por ejemplo, los puntos cuánticos pueden elegirse de un grupo que comprende seleniuro de cadmio, sulfuro de cadmio, arseniuro de indio, fosfuro de indio y sulfuro de seleniuro de cadmio.

10 En una modalidad, el principio activo puede ser una molécula de flúor, es decir, una molécula que comprende al menos un sustituyente F. Puede ser, por ejemplo, una de las moléculas de flúor mencionadas anteriormente. Estas moléculas de flúor son adecuadas para su uso en la formación de imágenes, particularmente imágenes de fluorescencia tales como la técnica de PET antes mencionada. En este caso, puede usarse el isótopo ¹⁸F.

15 Así, la invención se refiere además al uso de sólidos porosos, preferentemente nanopartículas de MOF, que encapsulan una o más moléculas de flúor de acuerdo con la invención, como marcador que puede usarse en la formación de imágenes médicas, tales como imágenes de PET.

20 De acuerdo con una modalidad, el sólido de acuerdo con la invención puede cargarse con el principio farmacéuticamente activo con una capacidad de carga de 1 % a 200 % en peso de sólido seco, por ejemplo, de 1 % a 70 % en peso de sólido seco, es decir, cerca de 10 a 700 mg por gramo de sólido seco.

En el contexto de la presente invención, la capacidad de carga se refiere a la capacidad para almacenar moléculas o la cantidad de moléculas adsorbidas en el material. La capacidad de carga puede expresarse como una capacidad de masa (gramo/gramo) o como una capacidad molar (mol/mol) o en otros términos (mol/gramo, gramo/mol).

25 De hecho, el injerto con polímeros que tienen un tamaño superior al tamaño de la ventana de acceso a los poros de los materiales porosos, permite obtener un recubrimiento estable mientras se evita perturbar las moléculas encapsuladas.

30 Adicionalmente, otro problema de la técnica anterior se relaciona con la liberación rápida e incontrolada de las moléculas transportadas en ausencia de afinidad. El sólido de MOF modificado de acuerdo con la invención tiene la ventaja de permitir tiempos de liberación más largos, especialmente en virtud del microambiente interno, pero además en virtud de la estructura de los compuestos. El sólido de acuerdo con la invención puede comprender, además, por ejemplo, en los ligandos espaciadores, grupos funcionales que pueden modificar las interacciones entre el sólido poroso de acuerdo con la invención y la molécula de interés. Esto puede hacer posible controlar la encapsulación y la liberación de las moléculas de interés. Los materiales porosos de la invención pueden así adaptarse y formularse ("diseñarse") como una función de las moléculas de interés de ser transportadas para modificar el grado de encapsulación, la liberación de las moléculas y/o la degradabilidad del sólido.

40 El sólido poroso de la presente invención usado para portar principios activos hace posible superar los problemas de la técnica anterior mencionados anteriormente, especialmente los problemas asociados con la inestabilidad del recubrimiento del vehículo poroso, notablemente en medio biológico, y con su interferencia con la liberación de moléculas encapsuladas en los poros de las MOF que tienen una superficie externa modificada.

45 Así, la presente invención se relaciona además con un medicamento, una composición farmacéutica o un dispositivo médico que comprende un sólido modificado poroso con una superficie exterior modificada por un polímero; preferentemente, que comprende un sólido de MOF modificado con una superficie exterior modificada por un polímero.

Adicionalmente, el sólido poroso de acuerdo con la invención hace posible la incorporación de los marcadores en este material, que además es una ventaja.

50 Así, de acuerdo con una modalidad particular, el sólido de acuerdo con la invención puede cargarse con al menos una molécula de interés, que puede ser un principio farmacéuticamente activo y/o un compuesto de interés cosmético y/o un marcador. La molécula de interés puede estar contenida en los poros o en la superficie del sólido de acuerdo con la invención.

55 Así, los sólidos porosos modificados de acuerdo con la invención pueden usarse para la fabricación de medicamentos, composiciones farmacéuticas o cosméticas, dispositivos médicos y/o marcadores que pueden usarse en la formación de imágenes médicas.

60 Así, se proporciona un proceso para el tratamiento de un individuo que padece una enfermedad, dicho proceso que comprende la administración a dicho individuo de un sólido poroso modificado de acuerdo con la invención que comprende en sus poros o en su superficie al menos un principio activo conocido para tratar dicha enfermedad.

65 De acuerdo con una modalidad, el sólido poroso modificado de acuerdo con la invención puede cargarse con al menos un marcador seleccionado del grupo que comprende un marcador de imágenes médicas, un agente de contraste, un trazador, un marcador radiactivo, un marcador fluorescente y un marcador fosforescente.

Puede llevarse a cabo la modificación de la superficie mediante el uso de un compuesto fluorescente, especialmente con un monómero, un oligómero o un polímero, preferentemente ciclodextrina o policiclodextrina, marcado con rodamina o fluoresceína.

- 5 Los sólidos de MOF modificados de la invención, marcados con compuestos fluorescentes pueden usarse en la formación de imágenes de fluorescencia.

De acuerdo con una modalidad, el sólido de acuerdo con la invención puede cargarse con al menos un marcador seleccionado del grupo que comprende: un compuesto fluorescente, un óxido de hierro, un complejo de gadolinio, iones de gadolinio presentes directamente en la estructura, por ejemplo, en forma de un complejo con el ligando orgánico. Los protocolos para cargar con marcador son los conocidos por un experto en la técnica. Los ejemplos no limitantes que pueden usarse se describen, por ejemplo, en A. K. Gupta, y otros, *Nanomed.* 2007 2(1), 23-39; en P Caravan, *Chem. Soc. Rev.*, 2006, 35, 512-523; o en Yan-Ping Ren, y otros, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5, 532.

- 15 Así, el sólido de MOF modificado de acuerdo con la invención puede usarse para fabricar, portar y/o vectorizar marcadores.

Además, el sólido de MOF modificado de la invención puede usarse para vectorización de medicamentos cuando se carga con el principio farmacéuticamente activo y/o para la detección y monitoreo de enfermedades que implican objetivos biológicos (tal como el cáncer) cuando se usa como un marcador.

Adicionalmente, al acumular estos dos usos, el sólido de la presente invención hace posible ventajosamente visualizar la biodistribución de un medicamento. Esto es de gran interés, especialmente para monitorear un tratamiento terapéutico y para estudiar la biodistribución de un medicamento.

Los sólidos porosos modificados de la presente invención constituyen, así, los compuestos capaces de presentar diferentes propiedades en dependencia de los usos específicos de dichos compuestos mejorados. Ventajosamente, dichas propiedades pueden ser escapar del sistema inmune (es decir, sigilo) ocupados por los órganos objetivo, evitar acumularse en el sistema reticuloendotelial, aumentar su vida media de circulación sanguínea, mejorar la bioadhesión, formar imágenes y/o vectorizar el principio activo hacia objetivos específicos.

El método mejorado de modificación de la superficie del sólido poroso descrito en la presente solicitud permite:

- garantizar una mejor estabilidad del recubrimiento en medio biológico,
- no interferir con la encapsulación y liberación de moléculas activas destinadas a vectorizarse por dicho material de MOF, gracias a la retención de la porosidad.

Los sólidos porosos modificados de la invención son capaces de portar principio activo, por ejemplo, principio activo difícil de encapsular debido a su inestabilidad, su fuerte tendencia a cristalizar, su pobre solubilidad, su naturaleza hidrófila o anfifílica.

Además, estos compuestos permiten la liberación controlada del principio activo.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una isoterma de adsorción de N₂ a 77 K de nanopartículas de MIL-100(Fe) incubadas en: 50 mM de HCl (círculos negros); polvo de Fe⁰ y 50 mM de HCl (triángulos de color gris claro); y 50 mM de HCl (estrellas de gris oscuro). La activación de los poros se realizó por desgasificación a 180 °C durante 3 h.

La Figura 2 es una isoterma de adsorción de N₂ a 77 K de nanopartículas de ZIF-8 incubadas en: 50 mM de HCl (círculos negros); polvo de Fe⁰ y 50 mM de HCl (triángulos de color gris claro); y 50 mM de HCl (estrellas de gris oscuro). La activación de los poros se realizó por desgasificación a 160 °C durante 3 h.

La Figura 3 son patrones de XRPD de nanopartículas de MIL-100(Fe) no recubiertas (en la parte inferior) y recubiertas con acril-PEG₄₈₀ (en la parte superior) mediante Graftfast.

La Figura 4 es TGA de nanopartículas de MIL-100(Fe) no recubiertas (gris claro); recubiertas con acril-PEG₄₈₀ mediante GraftFast (gris oscuro); y recubiertas con acril-PEG₄₈₀ mediante simple incubación de las nanopartículas (negro) en una solución de 50 mM de HCl que contiene el polímero (sin Fe⁰ y sal de diazonio).

La Figura 5 es isoterma de adsorción de N₂ de nanopartículas de MIL-100(Fe) no recubiertas (negro); recubiertas con acril-PEG₄₈₀ mediante GraftFast sin (gris claro) y con corrección de peso (gris oscuro). Las muestras se sometieron a condiciones de desgasificación a 140 °C durante 3 h.

La Figura 6 es un espectro XPS del nivel del núcleo C1s de nanopartículas de MIL-100(Fe) recubiertas con acril-PEG₄₈₀ (parte superior) y no recubiertas (parte inferior).

La Figura 7 es un espectro XPS de nivel central de Fe2p/3 de nanopartículas de MIL-100(Fe) (EBG067, EBG066, EBG073, EBG075 y EBH026) recubiertas con acril-PEG₄₈₀ y no recubiertas (MIL1008).

La Figura 8 representa la cinética de degradación de los de nanopartículas de MIL-100(Fe) no recubiertas (círculos negros); recubiertas con acril-PEG_{480Da} (triángulos grises); recubiertas con acril-PEG_{2kDa} (estrellas de gris claro); y recubiertas con acril-PEG_{5kDa} (cuadrados de gris oscuro) en (a) agua y (b) PBS a 37 °C como una función del tiempo. La degradación se representa como el % en peso del enlazador liberado en el medio, mediante consideración del máximo de degradación de 100 % cuando la cantidad total de enlazador en la nanopartícula se libera en el medio.

La Figura 9 representa la administración de cafeína en (a) agua y (b) PBS a 37°C como una función del tiempo para nanopartículas de MIL-100(Fe) no recubiertas (rojo); recubiertas con acril-PEG_{480Da} (gris oscuro); recubiertas con acril-PEG_{2kDa} (negro); y recubiertas con acril-PEG_{5kDa} (gris claro) en (a) agua y (b) PBS a 37 °C como una función de tiempo. La administración se representa como el % en peso de la cafeína liberada en el medio, mediante consideración del máximo de 100 % cuando la cantidad total de cafeína inicialmente atrapada en la nanopartícula se libera en el medio.

La Figura 10 representa la estabilidad coloidal de acril-PEG_{480 Da}, de las nanopartículas de MIL-100(Fe) recubiertas con acril-PEG_{2kDa} y recubiertas con acril-PEG_{5kDa} así como también las nanopartículas de MIL-100(Fe) desnudas en agua pura (A) y en PBS (B) en función del tiempo.

La Figura 11 representa la viabilidad celular de J744A1 después de 24 h en contacto con nanopartículas de MIL-100(Fe) no recubiertas o recubiertas con PEG (nanopartículas de MIL-100(Fe) recubiertas con acril-PEG_{2kDa} y recubiertas con acril-PEG_{5kDa}).

La Figura 12 representa los datos de activación del complemento para nanopartículas MIL-100(Fe) no recubiertas y recubiertas con PEG (nanopartículas MIL-100(Fe) recubiertas con acril-PEG_{2kDa} y recubiertas con acril-PEG_{5kDa}).

EJEMPLOS

La presente invención se ilustra además por los siguientes ejemplos.

Material

Se adquirieron de Sigma-Aldrich cloruro de hierro (III) hexahidratado (97 %), ácido trimésico (95 %), nitrato de aluminio noahidratado, tetrafluoroborato de 4-nitrobenzenodiazonio, polvo de hierro (≥ 99 %), nitrato de cinc hexahidratado, solución salina tamponada con fosfato (PBS) (0.01 M, pH = 7.4) y acrilato de poli(etilenglicol) metil éter, abreviado como acril-PEG, con un Mw de 450 Da (acril-PEG_{450 Da}), 2 kDa (acril-PEG_{2 kDa}) y 5 kDa (acril-PEG_{5 kDa}). El 2-metilimidazol se adquirió de Alfa Aesar. Todos los materiales se usaron tal como se recibieron sin más purificación.

Síntesis de nanopartículas MIL-100(Fe) y nanopartículas MIL-100(Al). La síntesis se realizó por síntesis hidrotérmica asistida por microondas de acuerdo con un procedimiento previamente informado (García-Marquez y otros en Eur. J. Inorg. Chem. 2012, 5165).

Síntesis de nanopartículas MIL-100(Fe). Se disolvieron cloruro de hierro (III) hexahidratado (2.43 g) y ácido trimésico (0.84 g) en 20 mL de agua MilliQ en una autoclave con revestimiento de teflón. Después de una agitación vigorosa durante 10 min, la mezcla se selló y se calentó a 130 °C durante 5 min en un horno de microondas (a 400 W; Mars-5, CEM) con una temperatura de calentamiento de 1 min. Las nanopartículas se recuperaron por centrifugación (10500 rpm, 20 min).

Activación 1: La activación o purificación de 2.5 g de MIL-100(Fe) consistió en la redispersión y centrifugación (10500 rpm, 20 min) de las nanopartículas en 20 mL de agua MilliQ. Este procedimiento se repitió dos veces en agua MilliQ y cinco veces sucesivas en 20 mL de etanol.

Activación 2: La activación o purificación de 2.5 g de MIL-100(Fe) consistió en la redispersión y centrifugación (10500 rpm, 20 min) de las nanopartículas en 20 mL de agua MilliQ. Este procedimiento se repitió dos veces en agua MilliQ y cinco veces sucesivas en 20 mL de etanol. Se llevó a cabo una activación adicional por redispersión del sólido en 20 mL de una solución de 0.1 M de KF. La mezcla se mantuvo bajo agitación magnética durante 1 h 40 min en condiciones ambientales. Inmediatamente después, las nanopartículas se recogieron por centrifugación (10500 rpm, 20 min) y se lavaron dos veces con 20 mL de agua destilada y una vez con 20 mL de etanol mediante el proceso descrito anteriormente. Las nanopartículas de MIL-100(Fe) activadas se aislaron por centrifugación (10500 rpm, 20 min) y se almacenaron húmedas con pocas gotas de etanol nuevo para evitar el secado completo del producto.

Síntesis de nanopartículas MIL-100(Al). Se disolvieron nitrato de aluminio noahidratado (1.43 g) y trimetiltrimesato (1.21 g) en 20 mL de agua MilliQ bajo agitación vigorosa, seguido de la adición de 4 mL de ácido nítrico. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y después se introdujo en el horno de microondas. Después del tratamiento

hidrotérmico a 210 °C (1600 W), la mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo y el sólido de color amarillo se recuperó por centrifugación (10500 rpm, 20 min).

La activación de las nanopartículas se realizó por redispersión en 50 mL de metanol y agitación vigorosa durante la noche. Las nanopartículas se aislaron por centrifugación (10500 rpm, 20 min) y se almacenaron húmedas con pocas gotas de metanol nuevo para evitar el secado completo del producto.

Síntesis de nanopartículas de ZIF-8. Una solución de nitrato de zinc hexahidratado de $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.467 g) en 100 mL de metanol se vertió rápidamente en una solución de 2-metilimidazol (3,245 g) en 100 mL de metanol bajo agitación vigorosa a temperatura ambiente. La mezcla se vuelve turbia lentamente y después de 1 h las nanopartículas se separaron de la dispersión lechosa mediante centrifugación (10500 rpm, 20 min).

La activación se realizó fácilmente mediante redispersión del material en etanol absoluto y recuperación por centrifugación. Se llevaron a cabo tres ciclos de lavado de la redispersión en etanol absoluto y centrifugación para activar el material. Las nanopartículas se aislaron por centrifugación (10500 rpm, 20 min) y se almacenaron húmedas con pocas gotas de etanol nuevo para evitar el secado completo del producto.

Caracterización físico-química. La difracción de rayos X de polvo (XRPD) se recopiló en un difractómetro D8 Advance Bruker con radiación $\text{Cu K}\alpha 1$ ($\lambda = 1.54056$ angstroms) de 3 a 30° (2 θ) mediante el uso de un tamaño de paso de 0.02° y 4 s por etapa en modo continuo. Los espectros de infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR) se recopilaron mediante el uso de un instrumento Nicolet 6700 (Thermo Scientific, Estados Unidos) de 4000 a 400 cm^{-1} . Se obtuvieron las isotermas de adsorción de N_2 a 77K mediante el uso de un BELsorp Mini (Bel, Japón). Antes del análisis, se evacuaron aproximadamente 30 mg de muestra a 140 °C bajo vacío primario durante 3 h. Los análisis termogravimétricos (TGA) de las muestras a TA (5-10 mg) se analizaron en un Perkin Elmer Diamond TGA/DTA STA 6000 en atmósfera de O_2 (20 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$), a una velocidad de calentamiento de 3 °C/min para el intervalo de temperatura entre TA y 600 °C (nota: el % en peso de acril-PEG se da con respecto al peso seco de MIL-100(Fe)). El tamaño de partícula y el potencial ζ se monitorearon mediante Dispersión de Luz Electroforética (ELS), de Dispersión de Luz Dinámica (DLS), respectivamente, en un Zetasizer Nano (Malvern Instruments). Las muestras se prepararon por dispersión de las nanopartículas a temperatura ambiente a 0.1 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ en los medios deseados mediante el uso de una punta de ultrasonido (10 % de amplitud durante 1 minuto; Digital Sonifer 450, Branson). XPS : espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (fuente monocromática de Kratos Axis Ultra DLD AlK α).

Métodos

Cálculos con respecto a la cantidad de acril-PEG₄₈₀ en la nanopartícula MIL-100(Fe). Como se discutió en el texto principal, la caracterización por TGA de nanopartículas de MIL-100(Fe) recubiertas con acril-PEG₄₈₀ determinó una presencia de 30 ± 1 % en peso del polímero en la muestra. Es decir, en 100 g de nanopartículas hay 30 g de PEG.

- Volumen de la nanopartícula no recubierta: El tamaño promedio de las nanopartículas es 147.9 nm, como se determinó por DLS. Entonces, el volumen de una sola nanopartícula es 1693960 nm^3 .

- Número de nanopartículas en 100 g de muestra: La celda unitaria de MIL-100(Fe) contiene 1152 átomos de Fe y tiene un parámetro de red de 7.234 nm. El volumen de la celda unitaria es 377 nm^3 . Entonces, si el volumen de una nanopartícula (arriba) se divide por el volumen de la celda, se obtiene 4499 u.c. / nanopartícula.

El Mw de $\text{Fe}_3\text{O}(\text{H}_2\text{O})_2\text{F}(\text{BTC})_2$ es 653 g/mol, y si se considera el número de átomos de Fe en una celda unitaria, puede deducirse que la masa de una sola celda unitaria es: 1152 átomos de (1 mol MIL-100(Fe): 3 átomos de Fe) (653 g MIL-100(Fe) : 1 mol MIL-100(Fe)) = 250752 g / mol u.c.

En 100 g de nanopartículas hay 3.988 10^{-4} mol u.c., mientras que, si se considera el número de Avogadro, puede expresarse como: 2.40197 10^{20} celdas unitarias en 100 g de MIL-100(Fe). Si se considera el volumen de célula única es 377 nm^3 y el volumen de una única nanopartícula es 1693960 nm^3 , se deduce que es 2. 40197 10^{20} de celdas unitarias (377 nm^3 : 1 celda unitaria) (1 nanopartícula : 1693960 nm^3) = 5.3457 10^{16} de nanopartículas en 100 g de MIL-100(Fe).

- Número de entidades de acril-PEG₄₈₀ en 30 g: El Mw del polímero es 480 Da. Por lo tanto, en 30 g hay 3.7644 10^{22} cadenas de polímero.

- Número de entidades de acril-PEG₄₈₀ por nanopartícula: A partir de los valores obtenidos anteriormente, se determina que hay 704188 entidades de acril-PEG₄₈₀ por nanopartícula.

- Densidad de las entidades de acril-PEG₄₈₀ en la nanopartícula: La superficie externa de una sola nanopartícula es 68751 nm^2 . Por tanto, 704188 : 68751 = 10 entidades de acril-PEG₄₈₀ / nm^2 .

Ejemplo 1: Determinación de las condiciones experimentales de Graffast para la modificación de la superficie exterior de MOF en ausencia de monómero.

Los primeros estudios se dedicaron a la evaluación inicial de la estabilidad de las nanopartículas de MOF (nanoMOF) frente a las condiciones experimentales de GraftFast.

De acuerdo con una modalidad, el método GraftFast implica la impregnación del material que se ha de modificar con un agente reductor en medio ácido - condiciones que permiten la formación de entidades radicales para comenzar con el proceso de polimerización por radicales - y la mezcla de reacción se deja reaccionar durante un tiempo determinado en condiciones ambientales seguido de etapas de enjuague para eliminar el exceso de especies sin reaccionar. Estas son condiciones bien establecidas ya descritas para otros tipos de nanomateriales, lo que incluye los nanotubos de carbono (J. Mater. Chem. 2011, 21, 4615) y nanopartículas de óxido de titanio (J. Mater. Sci. 2011, 46, 6332).

Las pruebas de estabilidad de NanoMOF se realizaron contra dos agentes reductores diferentes (ácido ortofosfórico y polvo de hierro) en un medio de 1-50 mM de ácido clorhídrico durante un período de 30 minutos. Después, las nanopartículas se recogieron por centrifugación y posteriormente se caracterizaron por técnicas complementarias para su comparación con los equivalentes de nanopartículas tal como se sintetizaron. Para el presente estudio, se estudiaron dos nanoMOF diferentes: el carboxilato de hierro (III) de la estructura MIL-100(Fe) (MIL que significa Material del Instituto Lavoisier) y el imidazolato de zinc de la estructura ZIF-8 (ZIF significa red zeolítica de imidazol). Ambos tipos de nanoMOF se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos informados previamente (Eur. J. Inorg. Chem. 2012, 5165; y J. Mater. Chem., 2010, 20, 7676).

Los datos de difracción de rayos X (XRD) y de FT-IR indicaron una buena estabilidad para ambas especies de nanoMOF en las condiciones ensayadas frente al agente reductor de polvo metálico de hierro.

La estabilidad de las nanoMOF se evaluó con más detalle para detectar posibles cambios en el tamaño, el potencial ζ , el área de superficie específica y la composición mediante la realización de dispersión de luz dinámica (DLS), isothermas de adsorción y desorción de N_2 y análisis termogravimétricos (TGA). Las nanopartículas de MIL-100(Fe) tal como se sintetizaron presentaron un tamaño promedio de 171.4 ± 14.7 nm y potencial ζ de + 12.4 mV. La incubación de nanopartículas en una solución de 50 mM de HCl durante 30 minutos en ausencia de agente reductor proporcionó nanopartículas en tamaño prácticamente idénticas con solamente potencial ζ desplazado hacia valores negativos, asignado a la presencia de aniones cloruro en la superficie externa de las nanopartículas (Tabla 1). La presencia de polvo de hierro durante la incubación no altera las nanopartículas y los cambios en los valores están dentro del error experimental. La Tabla 2 muestra el estudio equivalente para las nanopartículas de ZIF-8. En este caso, las nanopartículas no se alteraron después de la incubación con polvo metálico de hierro. Esta observación junto con el valor casi neutro del potencial ζ sugirió una posible agregación de las nanopartículas.

Tabla 1. Datos de tamaño y potencial ζ para nanopartículas de MIL-100(Fe) incubadas en diferentes medios durante 30 minutos bajo agitación.

Medios de incubación	Tamaño prom (nm)*	potencial ζ (mV)*
ninguno	171.4±14.7	+ 12.4**
50 mM de HCl	182.8 ± 21.6	-28.6
polvo de Fe ⁰ y 50 mM de HCl	134.2 ± 18.4	-23.1
* El tamaño y el potencial ζ se determinan mediante dispersión de las nanoMOF a 0.1 mg·mL ⁻¹ en agua mediante el uso de ultrasonidos.		
** Tener en cuenta que las nanopartículas no recubiertas (activación 1) muestran una carga superficial positiva.		

Tabla 2. Datos de tamaño y potencial ζ para nanopartículas de ZIF-8 incubadas en diferentes medios durante 30 minutos bajo agitación.

Medios de incubación	Tamaño prom (nm)*	potencial ζ (mV)*
ninguno	66.2 ± 9.8	+ 25.2**
polvo de Fe ⁰ y 50 mM de HCl	76.0 ± 7.4	+31.7
* El tamaño y el potencial ζ se determinan mediante dispersión de las nanoMOF a 0.1 mg·mL ⁻¹ en agua mediante el uso de ultrasonidos.		
** Tener en cuenta que las nanopartículas no recubiertas (activación 1) muestran una carga superficial positiva.		

Debido a la naturaleza porosa de las nanoMOF en estudio, la presencia de los agentes reductores durante la etapa de incubación pudiera tener un impacto en la porosidad de las nanopartículas, ya sea por la intrusión de los agentes reductores dentro del sistema poroso o por el bloqueo de las ventanas que dan acceso a las cavidades internas debido a la localización de los agentes reductores en la superficie externa de la nanopartícula. Para abordar esta cuestión, se analizaron isothermas de desorción y adsorción de N_2 después de la incubación en presencia y ausencia de los agentes

reductores. Como se muestra en la Figura 1, las nanopartículas de MIL-100(Fe) exhibieron valores de área de superficie BET similares después de la incubación en medio de 50 mM de HCl solo ($1300 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$) y en presencia de polvo de hierro ($1125 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$). Alternativamente, las nanopartículas de ZIF-8 presentaron un área superficial BET de $1700 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ después de la incubación en 50 mM de HCl y en presencia de polvo de hierro, de $1475 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ (Figura 2). La ligera disminución en el área superficial BET pudiera minimizarse mediante lavados adicionales después del proceso GraftFast para eliminar el exceso de agente reductor en el medio. En general, los resultados obtenidos hasta el momento sugieren que el polvo metálico de hierro es uno de los candidatos más favorables para usar como agente reductor para GraftFast con nanoMOF.

Tabla 3. Visión general del TGA de las nanopartículas de MIL-100(Fe) después de la incubación en 50 mM de HCl solo o en presencia de polvo de hierro como agente reductor.

Muestra MIL-100(Fe)	% p/p de Fe_2O_3
valor teórico	37.8
tal como se sintetizó	37.3
en 50 mM de HCl	36.9
en 50 mM de HCl más polvo de Fe^0	36.9

Ejemplo comparativo

Interacción de nanopartículas de MIL-100(Fe) con PEG (sin injerto Fast). Las nanoMOF de MIL-100 se incubaron 3 h con alfa monometoxi-omega-amino poli(etilenglicol) ($\text{CH}_3\text{-O-PEG-NH}_2$ 5000 Da, Iris Biotech), nombrado PEG-amino. Se usaron soluciones acuosas de PEG-amino que contenían varias cantidades de polímero. Al final de la incubación, las nanopartículas se recuperaron por centrifugación, se lavaron en agua, para eliminar el exceso de moléculas de recubrimiento no asociadas a la matriz y se analizaron mediante XPS. Los resultados se recopilan en la Tabla 4.

Se encontraron trazas de N, un átomo que pertenece exclusivamente a las cadenas de PEG, en la superficie de las nanopartículas y la relación atómica C/Fe aumentó drásticamente (7.4 y 12.8 en las nanoMOF de MIL-100 no recubiertas y modificadas con Meo-PEG-NH₂, respectivamente). Los resultados muestran la presencia efectiva de cadenas de PEG en la superficie de las nanopartículas.

Tabla 4. Composición elemental de la superficie de las nanoMOF de MIL-100 antes y después de la incubación con solución acuosa de PEG-amino como se determinó mediante XPS (At% = % atómico).

	At%					
Muestra	Cl	C	N	O	Fe	Na
MOF	0.88	56.88	0	34.6	7.64	0
MOF(PEG)	0.3	60.3	0.4	34.28	4.71	0
PEG	0	68.92	2.7	28.38	0	0

Con el uso de este método de incubación, PEG-amino se asoció hasta 17 % en peso a las nanoMOF (ref *Nature Materials*).

Sin embargo, el área superficial de las nanoMOF se redujo de $1350 \pm 100 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ (Langmuir) antes de la interacción con PEG-amino a solo $350 \text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$.

Esta disminución dramática del área superficial está en concordancia con un llenado parcial y/o bloqueo de los poros por cadenas de PEG. Las cadenas de PEG penetran en los poros por reptación, su sección ($\sim 3.1 \text{ \AA}^2$) es más pequeña en comparación con el tamaño de las ventanas de MIL-100.

Estos estudios demuestran claramente que sin el método Graftfast®, las cadenas de PEG en contacto con el sólido poroso cargan los poros de la MOF. Así, el método Graftfast®, es un procedimiento de recubrimiento adaptado que no altera el área superficial alta de MOF, necesaria para cargar moléculas de interés.

Ejemplo 2. Implementación del método Graftfast® con monómero (acril-PEG₄₈₀) en un sólido de MOF (MIL-100(Fe)) en condiciones ácidas.

2.1. Recubrimiento con PEG experimental

El proceso de la invención se estudió inicialmente para el recubrimiento de nanopartículas de MIL-100(Fe) con acrilato de poli(etilenglicol) metil éter (Mw 480 Da), referido como acril-PEG₄₈₀, y fue como sigue.

En un primer frasco, se preparó 1 mL de una dispersión de 10 mg·mL⁻¹ de nanopartículas de MIL-100(Fe) en solución de 50 mM de HCl mediante el uso de sonda de ultrasonidos (nota: las nanopartículas se almacenaron inicialmente en húmedo con pocas gotas de etanol para evitar el secado completo del producto, y se pesaron en húmedo en base a la relación de mojadas:secas previamente determinada a partir de las nanopartículas secas a 100 °C durante la noche). La dispersión se mantuvo bajo agitación magnética hasta que se usó. En un segundo frasco, se preparó 12 mg de la sal de diazonio (4-nitrobenzenodiazonio, NBD) en 1 mL de 50 mM de HCl mediante el uso de ultrasonidos. Después, se adicionó 60 µL de acril-PEG₄₈₀ bajo agitación. El contenido de ambos frascos se mezcló y agitó durante 1 min. Inmediatamente después, se retiró la barra magnética y se colocó el frasco encima de una placa magnética. Después se adicionó una punta de una espátula de polvo de hierro a la mezcla y la mezcla de reacción se dejó reaccionar durante 20 min mientras se mantuvo el frasco en su posición inicial sobre la placa magnética para evitar el mezclado excesivo del polvo de hierro. Debe observarse que, aunque no se aplicó agitación, se observó alguna precipitación de las nanopartículas durante la reacción. De hecho, la formación de burbujas de N₂ debido a la reacción de GraftFast aseguró una agitación suave en general durante el proceso. Las nanopartículas se recuperaron mediante recolección del líquido con una pipeta mientras se evitó que el polvo de hierro permaneciera en el fondo del frasco. Las nanopartículas se centrifugaron (10500 rpm, 20 min) y se lavaron cuatro veces con 2 mL de agua destilada y 1-2 veces con etanol absoluto. Las nanopartículas se almacenaron secas o húmedas con unas pocas gotas de etanol absoluto nuevo. Las nanopartículas secas se redispersaron fácilmente en agua mediante el uso de ultrasonidos (tener en cuenta que las nanopartículas no recubiertas no pueden redispersarse después del secado).

En paralelo, se realizó una reacción similar sin adicionar la sal de diazonio (4-nitrobenzenodiazonio, NBD) y el polvo de hierro para comparar con las condiciones de injerto rápido.

2.2. Caracterización físicoquímica

La conservación de MIL-100(Fe) cristalino después de la reacción de injerto rápido se confirmó mediante difracción de rayos X de polvo (Figura 3).

El tamaño de las nanopartículas, antes y después de la modificación de la superficie se examinó mediante dispersión de luz dinámica (DLS) en agua (Tabla 5). Interesantemente, se detectó un aumento en el tamaño de ~ 30 nm después de GraftFast, en concordancia con la presencia de un recubrimiento de 15 nm de grosor alrededor de la nanopartícula. Sin embargo, no se observaron cambios en el tamaño cuando las nanopartículas se incubaron con acril-PEG₄₈₀ sin usar el mecanismo GraftFast (es decir, en ausencia de agente reductor y sal de diazonio). Los resultados incluidos en la Tabla 4 indican además la conservación del tamaño de las nanopartículas no recubiertas después del lavado, con el uso de los ciclos con agua y etanol usados para eliminar el polímero libre y las especies no reaccionadas durante GraftFast. Adicionalmente, el potencial ζ indicó un desplazamiento de la carga superficial hacia valores negativos. Sin embargo, el cambio en el valor ya se observó durante la incubación de las nanopartículas en HCl (ver arriba).

Tabla 5. Datos de tamaño y potencial ζ para nanopartículas de MIL-100(Fe) no recubiertas y tratadas en condiciones GraftFast.

Muestra	Tamaño prom (nm)*	potencial ζ (mV)*
no recubiertas	147.9 ± 14.5	+ 29.3**
no recubiertas lavadas como las condiciones de GraftFast (agua y etanol)	138.1 ± 28.7	+ 29.8
incubadas con acril-PEG ₄₈₀ en 50 mM de HCl (sin el Fe ⁰ y sal de diazonio)	146.8 ± 10.3	-29.1
después de GraftFast	176.2 ± 3.1	-29.1
* El tamaño y el potencial ζ se determinan mediante dispersión de las nanoMOF a 0.1 mg·mL ⁻¹ en agua mediante el uso de ultrasonidos.		
** Tener en cuenta que las nanopartículas no recubiertas (activación 1) muestran una carga superficial positiva.		

Se obtuvieron evidencias adicionales sobre la presencia del polímero mediante espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR) antes y después del recubrimiento con acril-PEG₄₈₀, y después de la incubación de las nanopartículas no recubiertas en 50 mM de HCl en presencia de la sal de diazonio. Adicionalmente a las bandas características asignadas a la estructura MIL-100(Fe) (ν(C=O) carboxilato en 1577 cm⁻¹ y 1450 cm⁻¹), las nanopartículas recubiertas con acril-PEG₄₈₀ exhibieron bandas adicionales asignadas a la presencia del polímero (ν(C-H) alcano 3000-2840 cm⁻¹; ν(O-CH₃) 2850-2815 cm⁻¹; ν(C=O) éster alifático 1750-1735 cm⁻¹; ν(C-O-C) éter 1150-1085 cm⁻¹).

La cantidad de polímero asociado con la nanopartícula se determinó mediante análisis termogravimétricos (TGA, figura 4). La presencia de una etapa de pérdida de peso adicional a $\sim 210^\circ\text{C}$ estuvo en concordancia con la presencia de acril-PEG₄₈₀, que típicamente se degrada a 165°C cuando se aisló. El porcentaje estimado fue $30 \pm 1\%$ en peso de polímero en la muestra (nota: el % en peso del polímero se da con respecto al peso seco de MIL-100(Fe)). Alternativamente, el TGA de nanopartículas incubadas con la misma cantidad inicial de acril-PEG₄₈₀ en 50 mM de HCl pero sin condiciones de GraftFast (es decir, ausencia de sal de diazonio y agente reductor) indicó la asociación de solo $9 \pm 1\%$ en peso del polímero en la muestra. Este resultado destaca aún más la eficiencia del mecanismo GraftFast.

Una vez que se evidencia la presencia de acril-PEG₄₈₀ en la muestra después mecanismo de GraftFast, se examinó la localización del polímero ya sea en la superficie de la nanopartícula y/o parcialmente incorporado en el interior de la nanopartícula porosa. Presumiblemente, se espera que GraftFast promueva el injerto selectivo del polímero en la superficie mientras evita la intrusión en las cavidades de las nanopartículas. Básicamente, pueden identificarse dos características principales de GraftFast que dificultan la intrusión del polímero, particularmente: (i) la interacción por radicales del polímero con la superficie de la MOF (interacción fuerte); y (ii) el aumento en el tamaño del polímero final con respecto a las ventanas accesibles de la nanoMOF como resultado del proceso de polimerización por radicales (evita la intrusión).

Para abordar este problema, se analizaron las isotermas de adsorción de N_2 a 77 K antes y después del recubrimiento (Figura 5), lo que demuestra la conservación completa de la porosidad de las nanoMOF después de GraftFast y confirman la capacidad de este mecanismo de injerto para modificar eficientemente la superficie externa de este tipo de nanopartículas porosas a la vez que se restringe la localización del polímero en la superficie y se conserva así intacta su porosidad inicial.

Adicionalmente, al considerar que la totalidad de la cantidad de polímero en la muestra se localiza en la superficie exterior de la nanopartícula, puede estimarse que alrededor de ~ 70400 de entidades de acril-PEG₄₈₀ recubrieron cada nanopartícula, lo que significa que la densidad de superficie correspondiente fue de 10 entidades de acril-PEG₄₈₀ *por* nm^2 (ver la parte de "MÉTODOS" anterior para más detalles en los cálculos). El ensamble de alta densidad del polímero concuerda con el proceso de polimerización por radicales mediante el mecanismo GraftFast que podría resultar en varias capas del polímero en la parte superior de la superficie de las nanopartículas.

Ejemplo 3. Implementación del método Graftfast® con monómero (acril-PEG₄₈₀) en un sólido de MOF (nanopartículas de ZIF-8) en condiciones ácidas.

3.1. Recubrimiento con PEG experimental

Además, se investigó la modificación externa de nanopartículas de nanoMOF con acril-PEG₄₈₀ por mecanismo de GraftFast con nanopartículas de ZIF-8. Se debe señalar que las condiciones experimentales fueron similares a las usadas para nanopartículas de MIL-100(Fe), y el procedimiento fue como sigue.

En un primer frasco, se preparó 1 mL de una dispersión de $10\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ de nanopartículas de ZIF-8 en solución de 50 mM de HCl mediante el uso de sonda de ultrasonidos (nota: las nanopartículas se almacenaron inicialmente en húmedo con pocas gotas de etanol para evitar el secado completo del producto, y se pesaron en húmedo en base a la relación de mojaditas:secas previamente determinada a partir de las nanopartículas secas a 100°C durante la noche). La dispersión se mantuvo bajo agitación magnética hasta que se usó. En un segundo frasco, se preparó 12 mg de la sal de diazonio (4-nitrobenzenodiazonio, NBD) en 1 mL de 50 mM de HCl mediante el uso de ultrasonidos. Después, se adicionó 60 μL de acril-PEG₄₈₀ bajo agitación. El contenido de ambos frascos se mezcló y agitó durante 1 min. Inmediatamente después, se retiró la barra magnética y se colocó el frasco encima de una placa magnética. Después se adicionó una punta de una espátula de polvo de hierro a la mezcla y la mezcla de reacción se dejó reaccionar durante 20 min mientras se mantuvo el frasco en su posición inicial sobre la placa magnética para evitar el mezclado excesivo del polvo de hierro. Como ya se observó para las nanopartículas de MIL-100(Fe), la solución coloidal durante la reacción fue estable sin precipitación. De hecho, las nanopartículas aparecieron empujadas por las burbujas de N_2 creadas por la reacción de GraftFast [tener en cuenta que las nanopartículas de ZIF-8 eran más pequeñas en tamaño en comparación con MIL-100(Fe)]. Interesantemente, el color de la reacción cambió de amarillo pálido (de la sal de diazonio) a rojo oscuro durante la reacción. Esta observación podría indicar la reacción de sales de diazonio con nitrógenos heterocíclicos del ligando del sólido de MOF a través de un enlace azo (las sales de diazonio reaccionan fácilmente con grupos nucleofílicos), como se representa más abajo:



Las nanopartículas se recuperaron mediante recolección del líquido con una pipeta mientras se evitó que el polvo de hierro permaneciera en el fondo del frasco. Las nanopartículas se centrifugaron (14500 rpm, 20 min) y se lavaron cuatro veces con 2 mL de agua destilada y 1-2 veces con etanol absoluto. Las nanopartículas se almacenaron secas o húmedas

con pocas gotas de etanol absoluto nuevo. Las nanopartículas secas se redispersaron fácilmente en agua mediante el uso de ultrasonidos.

3.2. Caracterización físicoquímica

La estructura cristalina de ZIF-8 se mantuvo después de la reacción de GraftFast, como se confirmó por XRPD. Las nanopartículas se caracterizaron por DLS para determinar la evolución del tamaño antes y después del recubrimiento. Como se muestra en la Tabla 6, el tamaño de las partículas aumentó ligeramente ~ 5 nm, sin embargo, es probable que el aumento esté dentro del error de la medición. En contraste, el potencial ζ experimentó una notable evolución hacia valores negativos (de $+20.6$ mV a -36.8 mV). De hecho, este cambio no fue observable cuando las nanopartículas se incubaron en 50 mM de HCl solo con el agente reductor (Tabla 2) y podría relacionarse con la presencia de especies adicionales en la superficie de las nanopartículas. La presencia de acril-PEG₄₈₀ en la muestra se sugirió por la observación de bandas adicionales en el espectro FTIR después de GraftFast que podrían asignarse al polímero, lo que incluye $\nu(\text{C-H})$ alcano $3000\text{--}2840\text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{O-CH}_3)$ $2850\text{--}2815\text{ cm}^{-1}$ y $\nu(\text{CO-C-})$ éter $1150\text{--}1085\text{ cm}^{-1}$.

Tabla 6. Datos de tamaño y potencial ζ para nanopartículas de ZIF-8 no recubiertas y tratadas en condiciones GraftFast.

Muestra	Tamaño prom (nm)*	potencial ζ (mV)*
no recubiertas	60.2 ± 2.6	$+20.6$
después de GraftFast	65.2 ± 2.3	-36.8

* El tamaño y el potencial ζ se determinan mediante dispersión de las nanoMOF a $0.1\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ en agua mediante el uso de ultrasonidos.

La cuantificación de la cantidad de polímero en la muestra se realizó mediante TGA. Se pudo distinguir una etapa de pérdida de peso adicional después de GraftFast a $\sim 240^\circ\text{C}$ en concordancia con la presencia de $10 \pm 1\%$ en peso de acril-PEG₄₈₀ (nota: el % en peso de polímero se da con respecto al peso de ZIF-8 seco). Por tanto, $\sim 2\%$ en peso de la cantidad inicial del polímero se injertó en la superficie de la nanopartícula. Se debe señalar que en este caso la etapa asignada acril-PEG₄₈₀ apareció desplazada a valores de temperaturas más altas con respecto a la temperatura de degradación del polímero cuando se injertó en nanopartículas de MIL-100(Fe). El desplazamiento de hasta 30°C puede atribuirse tentativamente a la formación de enlaces azo entre la sal de diazonio y los enlazadores de imidazol en las nanopartículas de ZIF-8.

Finalmente, se analizaron las isotermas de adsorción de N_2 a 77 K antes y después de GraftFast para determinar el efecto del injerto en la porosidad intrínseca de las nanopartículas, así como también para revelar la localización del polímero. En este sentido, las nanopartículas recubiertas de acril-PEG₄₈₀ alcanzaron prácticamente la misma capacidad que la contraparte no recubiertas para acumular N_2 dentro de las cavidades internas de la estructura de ZIF-8 (área de superficie BET de $1470\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$ y $1340\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$, antes y después de GraftFast respectivamente -tener en cuenta que la corrección de peso se aplicó en base a la cuantificación por TGA). Por lo tanto, GraftFast acertó en injertar selectivamente el polímero en la superficie externa de las nanopartículas como un recubrimiento, al tiempo que asegura el acceso con su porosidad. Por el contrario, la incubación directa de las nanopartículas en una solución de 50 mM de HCl que contiene acril-PEG₄₈₀ sin seguir la reacción de GraftFast resultó en una disminución considerable de la porosidad de las nanopartículas de ZIF-8 (el área de superficie BET fue de $970\text{ m}^2\cdot\text{g}^{-1}$).

Ejemplo 4. Tipos adicionales de nanopartículas de MOF: el caso de MIL-100(A1).

Se examinó la eficiencia del mecanismo GraftFast para funcionalizar selectivamente la superficie externa de las nanoMOF para un tipo adicional de estructura, denominada MIL-100(A1). La nanoMOF se seleccionó con el objetivo de comparar los resultados con las muestras de MIL-100(Fe) y así evaluar el efecto de un catión diferente en el proceso de injerto. Adicionalmente, el aluminio como nodo metálico abre el camino hacia la caracterización de las muestras mediante técnicas adicionales complementarias como la NMR.

4.1. Recubrimiento con PEG experimental

El procedimiento experimental fue exactamente el mismo que el usado para MIL-100(Fe).

4.2. Caracterización físicoquímica

Como ya se observó con las nanoMOF previas, la estructura cristalina de las nanopartículas de MIL-100(Al) se conservó después de la reacción de GraftFast, como se confirmó por XRPD. Sin embargo, se observó un comportamiento completamente diferente de las nanopartículas en términos de estabilidad coloidal para el caso particular de MIL-100(Al). En este sentido, las nanopartículas aparecieron agregadas en agua pero no en 50 mM de HCl, en la que exhibieron un tamaño de $95.3 \pm 12.7\text{ nm}$ (Tabla 7). La estabilidad en este medio permitió realizar la reacción de GraftFast con una solución coloidal bien dispersa y garantizar así el recubrimiento individual de las nanopartículas. Parecía que justo cuando las nanopartículas se modificaron con el polímero mediante la reacción de GraftFast alcanzaron la estabilidad suficiente

para no precipitar en el agua. Tanto la mejor estabilidad coloidal como el aumento observado en tamaño de ~35 nm, estuvieron en línea con un recubrimiento exitoso de las nanopartículas.

Tabla 7: Datos de tamaño y potencial ζ para nanopartículas de MIL-100(Al) no recubiertas y tratadas en diferentes condiciones.

Muestra	Medio durante la medición	Tamaño prom (nm)*	potencial ζ (mV)*
no recubiertas	agua	agregación (hasta 650 nm)	- 17.0
no recubiertas	50 mM de HCl	95.3 $\pm$ 12.7	+ 25.2
no recubiertas y lavadas como en GraftFast	agua	agregado (hasta 1 μ m)	- 10.4
incubadas con acril-PEG ₄₈₀ en 50 mM de HCl	agua	agregado (hasta 800 nm)	- 10.5
después de GraftFast	agua	131.7 $\pm$ 2.8	- 22.8
* El tamaño y el potencial ζ se determinan mediante dispersión de las nanoMOF a 0.1 mg·mL ⁻¹ mediante el uso de ultrasonidos, en agua o 50 mM de HCl (detallado en la tabla).			

El TGA presentó una pérdida de peso adicional a ~245 °C en concordancia con la presencia de 8 $\pm$ 1 % en peso de acril-PEG₄₈₀ en la muestra. Se debe señalar que la etapa se observó después de la reacción de GraftFast pero no cuando las nanopartículas se incubaron solas con el polímero en 50 mM de HCl. Las isotermas de adsorción de N₂ analizadas a 77 K antes y después de GraftFast indicaron que, a pesar de la presencia de la cubierta polimérica sobre la nanopartícula, se conservó la porosidad intrínseca de la MIL-100(Al) (área de superficie BET de 1700 m²·g⁻¹ y 1650 m²·g⁻¹, antes y después de GraftFast respectivamente -tener en cuenta que la corrección de peso se aplicó en base a la cuantificación del TGA-). Por otra parte, la porosidad además se mantuvo cuando las nanopartículas se incubaron solas con el polímero en condiciones ácidas (área de superficie BET de 1700 m²·g⁻¹).

Ejemplo 5. Reacción de Graftfast en condiciones acuosas no ácidas.

En general, la reacción de GraftFast se optimizó para otros tipos de nanomateriales y sustratos en condiciones ácidas. Para mantener esta condición, los enfoques mencionados anteriormente se realizaron en 50 mM de HCl. Sin embargo, las nanopartículas de MIL-100(Fe) acidifican espontáneamente el medio acuoso en el que se dispersan a un pH en el intervalo de 3.0 - 3.5 debido a la desprotonación parcial de los ácidos carboxílicos de los enlazadores orgánicos parcialmente coordinados de la estructura de MOF (ácido trimesico pKas 3.16, 3.98 y 4.85). Este hecho sugirió la posibilidad de examinar el rendimiento de la reacción de GraftFast en agua sin una acidificación adicional del medio.

5.1. Recubrimiento con PEG experimental

Las condiciones experimentales fueron las mismas que las descritas en el *Ejemplo 2.1.* para el recubrimiento con PEG de nanopartículas de MIL-100(Fe) por GraftFast en condiciones ácidas, pero mediante el uso de agua destilada en lugar de 50 mM de HCl. Se debe señalar que las nanopartículas de MIL-100(Fe) esta vez se activaron adicionalmente por el tratamiento con KF. Los detalles sobre la síntesis y la posterior activación se incluyen en la parte anterior "MATERIAL".

5.2. Caracterización físicoquímica

El examen de la evolución del tamaño de las nanopartículas antes y después del recubrimiento por GraftFast en agua destilada indicó un aumento de ~ 20 nm en tamaño, en concordancia con la presencia del recubrimiento polimérico en la muestra (Tabla 8). La XRPD indicó la conservación de la estructura cristalina de la nanopartícula. El TGA se realizó para nanopartículas antes y después de GraftFast, así como también después de la simple incubación en presencia del polímero en agua destilada. Se observó una pérdida de peso adicional a ~ 210 °C. Interesantemente, la temperatura de degradación coincidió con el valor encontrado para el polímero cuando se asoció a las nanopartículas de MIL-100(Fe) por GraftFast en condiciones ácidas (ver *Ejemplo 2.2*). Los datos obtenidos indicaron una presencia de 32 $\pm$ 1 % en peso de acril-PEG₄₈₀ en la muestra. Se realizaron experimentos alternativos para cuantificar la cantidad de polímero en la muestra mediante técnicas adicionales. En este sentido, las nanopartículas no recubiertas y recubiertas se examinaron mediante análisis elementales (Tabla 9).

Tabla 8. Datos de tamaño y potencial ζ para nanopartículas de MIL-100(Fe) no recubiertas y tratadas en condiciones GraftFast.

	en 50 mM de HCl		en agua destilada	
Muestra	Tamaño prom (nm)*	potencial ζ (mV)*	Tamaño prom (nm)*	potencial ζ (mV)*
no recubiertas	147.9 $\pm$ 14.5	+ 29.3	125.9 $\pm$ 4.3	- 19.1**
no recubiertas lavadas como las condiciones de GraftFast	138,1 $\pm$ 28,7	+ 29.8	128.8 $\pm$ 7.3	-20.5
después de GraftFast	176.2 $\pm$ 3.1	-29.1	146.3 $\pm$ 2.0	-29.9
* El tamaño y el potencial ζ se determinan mediante dispersión de las nanoMOF a 0.1 mg·mL ⁻¹ en agua mediante el uso de ultrasonidos.				
** Tener en cuenta que las nanopartículas no recubiertas tratadas con KF (Activación 2) exhibieron una carga superficial negativa.				

Ejemplo 6. Graftfast con polímeros de PEG que exhiben diferentes longitudes.

Los efectos del injerto polimérico dependen en gran medida del peso molecular del polímero (Mw), la conformación de la cadena y la densidad en la superficie de las nanopartículas. El mecanismo GraftFast puede aplicarse a polímeros de injerto de diferentes longitudes de forma controlada y así identificar sistemáticamente las características que cada tipo de recubrimiento otorga a las nanopartículas. Adicionalmente, el uso de otras longitudes de polímero permite validar el método de injerto y demostrar la generalidad del proceso de la invención. Con este objetivo, se probaron los siguientes monómeros de acril-PEG que exhiben diferentes M_w en nanopartículas de MIL-100(Fe): acril-PEG_{2kDa} (M_w 2000 Da, unidades monoméricas $\sim$ 45), acril-PEG_{5kDa} (M_w 5000 Da, unidades monoméricas $\sim$ 110) y acril-PEG_{480Da} para propósitos de comparación (M_w 480 Da, unidades monoméricas $\sim$ 10).

6.1. Recubrimiento con PEG experimental

El procedimiento experimental que se siguió para el recubrimiento con las diferentes cadenas de PEG fue el mismo que el usado para el recubrimiento de nanopartículas de MIL-100(Fe) con acril-PEG_{480Da} por reacción GraftFast en agua destilada. Sin embargo, la cantidad de polímero se ajustó, por lo que la relación de MOF:polímero se redujo en ambos casos. El recubrimiento de acril-PEG_{480Da} se realizó con una relación molar de 1:10, en contraste la cantidad de acril-PEG_{2kDa} y acril-PEG_{5kDa} en la mezcla de reacción se redujo dos factores de magnitud, es decir, la relación molar se estableció en 10:1. Por lo tanto, la cantidad de PEG para cada longitud de polímero que se adicionó a 10 mg de nanopartículas MIL-100(Fe) es: 60 μ l de acril-PEG_{480 Da}, 2.9 mg de acril-PEG_{2 kDa} y 7.1 mg de acril-PEG_{5 kDa}. Se debe señalar que la solución se volvió grumosa, pero sin precipitación.

6.2. Caracterización físicoquímica

Se observó un aumento en el tamaño de las nanopartículas mediante DLS después del recubrimiento con acril-PEG de diferentes longitudes. Especialmente, el incremento fue de $\sim$ 30 nm y $\sim$ 40 nm para el acril-PEG_{2kDa} y acril-PEG_{5kDa}, respectivamente (Tabla 9). Ambos valores estuvieron en concordancia con la presencia del recubrimiento polimérico alrededor de las nanopartículas. Además, el valor del potencial ζ fue similar al obtenido con el polímero más corto de acril-PEG_{480 Da}. Las isotermas de adsorción de N₂ confirmaron la conservación de la porosidad de las nanopartículas después del recubrimiento (Tabla 9).

La cuantificación de la cantidad de polímero asociado a las nanopartículas se determinó mediante el TGA y análisis elementales. Una pérdida de peso adicional a $\sim$ 215 °C se atribuyó al polímero. Se determinó la presencia de acril-PEG_{2kDa} y acril-PEG_{5kDa} en 16 ± 1 % en peso y 23 ± 1 % en peso, respectivamente. Interesantemente, si el número de cadenas de PEG directamente injertadas en la superficie de las nanopartículas fuera el mismo para los tres acril-PEG en estudio, debería existir una relación proporcional entre el M_w y la cantidad de polímero en la muestra. Sin embargo, no existió relación entre los dos factores (Tabla 10). Esta observación podría estar relacionada con el hecho de que las cadenas poliméricas más grandes ya injertadas podrían obstaculizar la accesibilidad de otras cadenas para lograr unirse a la superficie de las nanopartículas. En experimentos alternativos, las muestras se examinaron mediante análisis elemental para cuantificar adicionalmente la cantidad de polímero. La Tabla 11 muestra los datos obtenidos para cada caso. La cantidad calculada de polímero a partir del aumento en el porcentaje de carbono indicó una presencia de 9 % en peso y 5 % en peso de acril-PEG_{2kDa} y acril-PEG_{5kDa}, respectivamente. Los valores calculados están por debajo de los datos obtenidos por TGA.

Tabla 9: Datos de tamaño y potencial ζ para nanopartículas de MIL-100(Fe) no recubiertas y tratadas en condiciones de GraftFast con polímeros de acril-PEG de diferentes longitudes.

Muestra	Tamaño prom (nm)*	potencial (mV)*	ζ	Cantidad de polímero (% en peso)	área superficial de BET (m ² ·g ⁻¹)
no recubiertas	125.9 ± 4.3	- 19.1**	-	-	-
acril-PEG _{480Da}	146.3 ± 2.0	-29.9	32 ± 1	-	-
no recubiertas	136.8 ± 1.4	- 25.7**	-	-	1250
acril-PEG _{2kDa}	166.2 ± 4.6	-23.5	16 ± 1	-	1230
acril-PEG _{5kDa}	173.9 ± 8.6	-23.4	23 ± 1	-	1230
* El tamaño y el potencial ζ se determinan mediante dispersión de las nanoMOF a 0.1 mg·mL⁻¹ en agua mediante el uso de ultrasonidos. ** Tener en cuenta que las nanopartículas no recubiertas tratadas con KF exhibieron una carga superficial negativa.					

Tabla 10. Análisis elemental de nanopartículas de MIL-100(Fe) no recubiertas, recubiertas con acril-PEG_{2kDa} y recubiertas con acril-PEG_{5kDa}.

		Contenido (% en peso)			
		C	Fe	F	N
MIL-100(Fe) no recubiertas		30.79	22.22	2.63	-
Acril-PEG_{2kDa}		54.74	-	-	-
Acril-PEG_{5kDa}		54.49	-	-	-
MIL-100(Fe) recubiertas con Acril-PEG_{2kDa}		35.48	20.12	1.43	< 0.30
MIL-100(Fe) recubiertas con Acril-PEG_{5kDa}		33.41	21.94	2.11	-

Ejemplo 7. Caracterización de espectroscopia de fotoelectrones de rayos X (XPS).

Para obtener más evidencias sobre la naturaleza del mecanismo de injerto, las nanopartículas recubiertas con las tres longitudes de PEG diferentes se examinaron mediante XPS. La Figura 6 exhibe los datos obtenidos en nanopartículas recubiertas con PEG y no recubiertas (se muestra como ejemplo representativo el acril-PEG_{480Da}). Para nanopartículas no recubiertas, el nivel del núcleo C_{1s} exhibió dos picos principales centrados en 284.9 eV y 288.9 eV, que se atribuyen a los enlaces C-C/C-H y COO contenidos en el enlazador orgánico de la estructura de MOF. Para las nanopartículas recubiertas, se observó un nuevo pico centrado a 186.5 eV, correspondiente a los enlaces CO. La presencia de este pico adicional se atribuyó claramente a la presencia del polímero de acril-PEG en la muestra. Por otro lado, el nivel del núcleo de Fe2p/3 mostró que el ambiente químico del hierro no se alteró después de la reacción de GraftFast (Figura 7).

Este resultado podría sugerir que la reacción de injerto tiene lugar en la parte orgánica de la estructura de MOF mientras deja intactos los centros metálicos.

Ejemplo 8. Perfiles de degradación de nanopartículas MIL-100(Fe) recubiertas con PEG en condiciones fisiológicas simuladas.

Se evaluó la influencia del recubrimiento sobre la cinética de degradación tras la inmersión en condiciones fisiológicas simuladas, es decir, pH 6.3 del agua y condiciones del suero con el uso de solución salina tamponada con fosfato (PBS) pH 7.4 a 37 °C, mediante el control de la liberación del enlazador orgánico por HPLC. La liberación del ácido trimesico se monitoreó en un módulo de separaciones del sistema de HPLC de fase inversa Waters Alliance E2695 de Waters con una columna de fase inversa Sunfire-C18 (5 µm, 4.6 × 150 mm de Waters) y equipado con un detector de serie de fotodiodos de longitud de onda variable Waters 2998 y controlado por el software Empower. La fase móvil usada para las mediciones consistió en una mezcla de 45 % v/v de metanol en solución de PBS (0.04 M, pH 2.5). El volumen de inyección se ajustó a 10 µL, el régimen de flujo a 1 mL·min⁻¹ y la temperatura de la columna a 25 °C. Los estándares usados para la curva de calibración consistieron en soluciones de ácido trimésico a concentraciones de: 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56, 0.78 y 0.39 µg·mL⁻¹. La curva de calibración presentó un buen coeficiente de correlación > 0.99. El cromatograma de

estándares mostró un tiempo de retención para el enlazador orgánico de 4.6 con un máximo de absorción a 215 nm. La cinética de degradación de la nanopartícula se obtuvo en agua y PBS a 37 °C de acuerdo con un procedimiento previamente informado (Chem. Mater. 2013, 25, 2767-2776; J. Mater. Chem. B, 2013, 1, 1101-1108). Los datos se representaron como el % en peso del enlazador liberado en el medio, con la consideración del máximo de degradación de 100 % cuando la cantidad total de enlazador se liberó en el medio.

Se observaron perfiles de degradación similares independientemente de la presencia del recubrimiento para nanopartículas no recubiertas y recubiertas con acril-PEG, como se muestra en la Figura 8. Por lo tanto, la presencia del recubrimiento no modifica la estabilidad química de las nanopartículas.

Ejemplo 9. Carga de fármaco y capacidad de liberación de nanopartículas de MIL-100(Fe) recubiertas con PEG.

Se examinó la capacidad de las nanopartículas de MIL-100(Fe) para encapsular y liberar cargas biológicas relevantes a través de la impregnación posterior mediante el uso del agente liporeductor de provocación, cafeína como una molécula modelo cuya dinámica de carga y liberación de MIL-100(Fe) ya fueron descritos en Cunha y otros J. Master. Chem. B, 2013, 1, 1101.

Encapsulación de cafeína. Para el atrapamiento de cafeína dentro de las nanopartículas MIL-100(Fe) no recubiertas y recubiertas con acril-PEG, se impregnaron 10 mg de las nanopartículas secas en 1 mL de una solución de cafeína (20 mg·mL⁻¹) durante 24 h bajo agitación magnética a temperatura ambiente (nota: las nanopartículas se pesan en húmedo en base de la relación de mojadas:secas determinada previamente a partir de nanopartículas secas a 100 °C durante la noche). Después de eso, las nanopartículas que contenían cafeína se recogieron por centrifugación (10500 rpm, 20 min) y se lavaron una vez con 1 mL de agua dulce.

Cuantificación de cafeína y ácido trimésico por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). La liberación del ácido trimésico se monitoreó en un módulo de separaciones del sistema de HPLC de fase inversa Waters Alliance E2695 de Waters con una columna de fase inversa Sunfire-C18 (5 µm, 4.6×150 mm de Waters) y equipado con un detector de serie de fotodiodos de longitud de onda variable Waters 2998 y controlado por el software Empower. La fase móvil usada para las mediciones consistió en mezcla de 45 % v/v de metanol en solución de PBS (0.04 M, pH 2.5). El volumen de inyección se ajustó a 10 µL, el régimen de flujo a 1 mL·min⁻¹ y la temperatura de la columna a 25 °C. Los estándares usados para la curva de calibración consistieron en soluciones de ácido trimésico a concentraciones de: 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56, 0.78, 0.39 µg·mL⁻¹. La curva de calibración presentó un buen coeficiente de correlación > 0.99. El cromatograma de estándares mostró un tiempo de retención para el enlazador orgánico de 4.6 con un máximo de absorción a 215 nm. La cinética de degradación de la nanopartícula se obtuvo en agua y PBS a 37 °C de acuerdo con un procedimiento descrito anteriormente (Cunha y otros) y se representó como el % en peso del enlazador liberado, con la consideración del máximo de degradación de 100 % cuando la cantidad total del enlazador se liberó en el medio. La carga y liberación de cafeína en agua y PBS a 37 °C se determinó mediante el uso del mismo sistema de HPLC y las mismas condiciones de medición. Las soluciones de cafeína usadas como estándares para la curva de calibración fueron: 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56, 0.78 y 0.39 µg·mL⁻¹. La curva de calibración presentó un buen coeficiente de correlación > 0.99. El cromatograma de estándares mostró un tiempo de retención para la cafeína de 2.7 con un máximo de absorción a 272 nm. Se determinó la cantidad de cafeína atrapada dentro de las nanopartículas y suministrada después de eso durante la incubación de las nanopartículas en agua destilada y PBS a 37 °C, mediante HPLC de acuerdo con un procedimiento previamente informado (Cunha y otros). Los datos se representan como el % en peso de la cafeína suministrada en el medio, mediante consideración del máximo de suministro de 100 % cuando la cantidad total de cafeína inicialmente encapsulada en las nanopartículas se liberó.

Resultados: La encapsulación de cafeína en equivalentes no recubiertos y recubiertos con PEG se llevó a cabo mediante impregnación simple en una solución acuosa que contenía cafeína durante 24 horas y la cantidad de cafeína atrapada se determinó por HPLC y se muestra en la Tabla 12. Las cargas útiles para nanopartículas no recubiertas y recubiertas con PEG fueron significativamente iguales independientemente del recubrimiento de la superficie, lo que sugiere que la permeabilidad del recubrimiento permite que las porciones de cafeína difundan completamente y se acomoden dentro de la red, y así se conservó la capacidad de carga de las nanoMOF. De manera similar, no se observaron diferencias significativas en la liberación de carga en las dos condiciones fisiológicas simuladas, es decir, agua y PBS a 37 °C, lo que sugiere que no hay interacción de la cafeína con el recubrimiento polimérico (Figura 9). Para todos los casos, se observaron las dos etapas típicas de suministro de nanopartículas de MIL-100(Fe), que corresponden a: la primera hora que exhibe una importante liberación de cafeína de 65 ± 1 % en peso en agua y 73 ± 4 % en peso en PBS; y la segunda etapa que cubre hasta la finalización de las 48 h que muestran un suministro más progresivo de la cafeína restante. Como se asignó previamente, la primera etapa podría corresponder a la liberación de las entidades encapsuladas localizadas en el centro de las jaulas sin interacción con la red, mientras que la segunda etapa podría asociarse con las entidades que interactúan íntimamente con las paredes de los poros a través de van der Waals y apilamiento π-π.

Tabla 11. Contenido de cafeína en nanopartículas de MIL-100(Fe) no recubiertas y recubiertas con PEG.

Muestra	Contenido de cafeína (% p/p)
No recubiertas	43 ± 2
Recubiertas con acril-PEG _{480 Da}	48 ± 4
Recubiertas con acril-PEG _{2 kDa}	41 ± 2
Recubiertas con acril-PEG _{5 kDa}	39 ± 3

Ejemplo 10: Estabilidad coloidal de nanopartículas de MIL-100(Fe) recubiertas con PEG en diferentes medios biológicos simulados.

- 15 Preparación de medios fisiológicos. Tener en cuenta que todos los medios se prepararon a doble concentración con la consideración de ½ dilución antes de la medición de DLS. La solución salina tamponada con fosfato (PBS) (pH = 7.4, 0.01 M) se adquirió de Sigma-Aldrich.

20 Pruebas de estabilidad coloidal. El tamaño de partícula se monitoreó mediante Dispersión de Luz Dinámica (DLS) en un Zetasizer Nano (Malvern Instruments). La velocidad de difusión de los agregados en una solución debido al movimiento browniano se relaciona con su tamaño. Se investigó la cinética de agregación de las nanopartículas de MIL-100(Fe) mediante la dispersión de 1 mg de nanopartículas en 10 mL del medio relevante (0.1 mg·mL⁻¹) mediante el uso de una punta de ultrasonido a una amplitud del 10 % durante 1 minuto (Digital Sonifer 450, Branson). Esta suspensión se mantuvo bajo agitación a 37 °C. Las nanopartículas se pesaron en húmedo en función de la relación de mojadas:secas previamente determinada a partir de nanopartículas secas a 100 °C durante la noche. La estabilidad de las nanopartículas se evaluó durante un período de 24 h. En experimentos paralelos, la evolución de la carga superficial de la partícula se monitoreó mediante registro del potencial ζ de la solución coloidal en diferentes momentos en un instrumento Zetasizer Nano.

30 Resultados: En agua pura (Figura 10A), la solución coloidal de nanopartículas de MIL-100(Fe) no recubiertas es estable hasta 4 horas, mientras que las nanopartículas de MIL-100(Fe) recubiertas de acril-PEG_{5kDa} es estable más de 24 h. Las nanopartículas de MIL-100(Fe) de alto peso molecular recubiertas con PEG son, sin embargo, más estables que las de bajo peso molecular.

35 De manera similar, las nanopartículas recubiertas con PEG son más estables en solución fisiológica simulada tal como PBS (Figura 10B). La solución coloidal de nanopartículas de MIL-100(Fe) no recubiertas es estable en estas condiciones hasta alrededor de 6 horas. Por el contrario, las soluciones coloidales de nanopartículas de MIL-100(Fe) recubiertas con PEG son mucho más estables (más de 24 horas, con un índice de polidispersidad <0.3), independientemente del peso molecular del PEG injertado.

- 40 Ejemplo 11: Prueba de citotoxicidad de nanopartículas de MIL-100(Fe) recubiertas con PEG.

45 Células y cultivo: La línea celular J774 (ATCC®TIB-67™) se mantuvo en medio RPMI 1640 complementado con glutamax-1(Fisher 11554516) con 10 % de suero bovino fetal inactivado por calor (FBS, Fisher 1157-3397) y 1 % de Penicilina/Estreptomicina (Fisher 1154-8876).

50 Ensayos de citotoxicidad: Se analizó la actividad citotóxica de nanopartículas de MIL-100(Fe), de MIL-100(Fe) recubiertas con acril-PEG_{2kDa} y de MIL-100(Fe) recubiertas de acril-PEG_{5kDa} mediante ensayo con MTT (bromuro de (3-(4-5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio). (T. Mosmann, J. Immunol. Methods, 1983, 65, 55; C. Tamames-Tabar, D. Cunha, E. Imbuluzqueta, F. Ragon, C. Serre, M.J. Blanco-Prieto, P. Horcajada, J. Mater. Chem. B, 2014, 2, 262) Las células se sembraron 24 h antes del ensayo en placas de 96 pocillos a una densidad de 1×10^4 células *por* pocillo en RPMI complementado. Los tratamientos se prepararon a una concentración 10 veces mayor (debido a una dilución directa de 1/10 en el pocillo, ya que se adicionaron 20 μ L de tratamientos a un volumen final de 200 μ L *por* pocillo). Ellos se adicionaron a las células a diferentes concentraciones (en un intervalo entre 200 μ g·mL⁻¹ hasta una concentración final de 1.0 mg·mL⁻¹) y se mantuvieron durante diferentes tiempos (1, 4, 8 y 24 h) a 37 °C con una atmósfera de 5 % de CO₂. La citotoxicidad se determinó después de 24 h mediante la adición del reactivo MTT (0.5 mg mL⁻¹ en PBS, incubación a 37 °C durante 2 h) seguido de 200 μ L de lavado con PBS, finalizar con 200 μ L de DMSO en cada pocillo. Las placas se leyeron la absorbancia a $\lambda = 539$ nm con un programa de agitación anterior por el dispositivo.

60 Resultados: Las nanopartículas de MIL-100(Fe) recubiertas con PEG mostraron una citotoxicidad baja, con valores muy importantes de la concentración inhibitoria 50 (IC₅₀) de alrededor 1 mg·mL⁻¹ (Figura 11). No se observaron diferencias significativas entre las dos nanopartículas PEGiladas, MIL-100(Fe) recubiertas con acril-PEG_{2kDa} y MIL-100(Fe) recubiertas con acril-PEG_{5kDa}. De manera similar, las MIL-100(Fe) no recubiertas y PEGiladas exhiben una toxicidad baja *in vitro*.

- 65 Ejemplo 12: Ensayos de activación del complemento de nanopartículas de MIL-100(Fe) recubiertas con PEG.

Activación del complemento: Se llevó a cabo transferencia Western con un anticuerpo anti-C3 para analizar el grado de degradación de este factor en la adición de Np. Se incubó un conjunto de sueros humanos de donantes sanos con dos concentraciones diferentes de nanopartículas de MIL-100(Fe) y de MIL-100(Fe) recubiertas con PEG (25 y 250 µg/mL). Se usaron como controles positivo y negativo, Zymosan (Zymosan A de *Saccharomyces cerevisiae*, Sigma Aldrich, CAS 58856-93-2), y PBS, respectivamente. Se mezclaron volúmenes iguales de plasma, tampón y nanopartículas (50 µL cada uno) y se incubaron a 37 °C durante 1 h. La mezcla se centrifugó (16,000 ×g durante 30 min) para separar las nanopartículas. Los sobrenadantes que contenían proteínas del complemento se cargaron (2 µL) en un gel de SDS-PAGE al 10 % y después se transfirieron a una membrana de PVDF (Immun-Blot, Bio-Rad; Hercules, CA) mediante el uso del equipo de transferencia Transblot Semidry (Bio-Rad; Hercules, CA). Las membranas de PVDF se bloquearon durante la noche a 4 °C con 5 % de leche en polvo desnatada en TBST. Después la membrana se lavó e incubó durante 90 minutos a TA con un mAb de ratón contra C3 humano diluido 1:2000. Después de lavados intensivos, las membranas se incubaron con anticuerpos policlonales secundarios de cabra anti-IgG de ratón conjugados con fosfatasa alcalina diluidos 1:2000 a TA durante 1 h. La membrana finalmente se reveló con BCIP (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA); instalaciones de la Universidad de Vigo (Moros, M., Hernaez, B., Garet, E., Dias, J.T., Saez, B., Grazu, V., Gonzalez-Fernandez, A., Alonso, C. y de la Fuente, J.M. ACS Nano, 2012, 6, 2, 1565-1577).

Resultados: La ruta del complemento es un componente clave del sistema inmune innato implicado en el reconocimiento y la eliminación de nanopartículas extrañas de la circulación al sistema retículo-endotelio (RES). Al evitar su reconocimiento, los tiempos de circulación de la sangre de las nanopartículas extrañas pueden aumentar significativamente, lo que modifica así su destino *in vivo*. La capacidad de las nanopartículas no recubiertas y recubiertas con PEG para activar la ruta del complemento se evaluó mediante la cuantificación del factor C3 procedente de la degradación de la proteína del complemento mediante el uso de la técnica de transferencia Western y detección con el anticuerpo anti-C3. Lozano, (Lozano, T., Rey M., Rojas E., Moya S., Fleddermann J., Estrela-Lopis I., Donath D., Wang B., Mao Z., Gao C. And Gonzalez-Fernandez A. J. Physics: Conference Series (JPCS), 2011, 304, 012046; Dobrovolskaia, M.A. y Mcneil, S.E. Natur. Nanotech., 2007, 2, 469-478).

No hemos observado inducción de la actividad del complemento para las nanopartículas de MIL-100(Fe) ya sean no recubiertas o recubiertas con PEG (Figura 12).

Ejemplo 13: Evaluación del perfil de citocinas de nanopartículas de MIL-100(Fe) recubiertas con PEG.

Evaluación del perfil de citocinas: La producción de citoquinas se evaluó con el kit FlowCytomix™ (Th1 humano/Th2 11plex FlowCytomix Multiplex listo para usar, eBioscience, Affimetrix), diseñado para una cuantificación simultánea de varias citocinas (IFN- δ , IL-1- β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 p70, TNF- α y TNF- β). Los prototipos de nanopartículas se probaron en dos concentraciones diferentes después de 24 h de incubación con un conjunto de células mononucleares (PBM, obtenidas por proceso de linfopreparación mediante el uso de Ficoll-Paque PLUS™ (GE Healthcare)): 25 y 250 µg/mL por citómetro de flujo (FC500, Beckman-Coulter; Miami, FL) en las instalaciones de CACTI de la Universidad de Vigo. Los PBM además se incubaron con un lipopolisacárido (LPS, 1 µg/mL) (InvivoGen; San Diego, CA) junto con Lectina de *Phaseolus vulgaris* (frijol rojo, Sigma) (PHA, 1µg/mL) y con PBS, que se usaron como controles positivo y negativo, respectivamente. (Lucarelli, M., Gatti, A.M., Savarino, G., Quattroni, P., Martinelli, L., Monari, E., Boraschi, D. Eur. Cytokine Netw., 2004, 15, 4, 339-46).

Resultados: En complemento a estudios previos de la activación del complemento, la respuesta inmune inducida por las nanopartículas se evaluó mediante la producción de factores extracelulares, que actúan como moléculas de señalización humoral (Th2) o celular (Thy1) implicadas en la inmunomodulación.

La producción de diferentes citoquinas humorales (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10), celulares (IL-12p17 IFN- γ IL-2 TNF- β) o proinflamatorias (IL-8, IL-1 β , TNF- α) se investigaron después del contacto de cualquiera de 25 o 250 µg/mL de nanopartículas de MIL-100(Fe) no recubiertas, de MIL-100(Fe) recubiertas con acril-PEG_{2kDa} y recubiertas con acril-PEG_{5kDa} con un grupo de células mononucleares (PBM).

Mientras que algunas citoquinas, tales como IL-4 e IL-5, no se producen ni por las nanopartículas no recubiertas ni por las recubiertas con PEG, la producción de otros factores extracelulares tales como TNF- α , IL-2 e IL-8 es significativamente mayor cuando las células están en contacto con nanopartículas de PEG MIL-100(Fe) no recubiertas y recubiertas. La producción de la producción de algunas interleucinas (IL-1 β , IL-10, IL-12p17, IL-1 β , INF- γ y TNF- β) se reduce significativamente con las nanopartículas de MIL-100(Fe) recubiertas con PEG en comparación con las nanopartículas MIL-100(Fe) no recubiertas. Entonces, se podría esperar racionalmente una respuesta inmune más baja de las nanopartículas de MIL-100(Fe) recubiertas con PEG, lo que hace que estas nanopartículas sean más adecuadas para su uso como nanoportadores de medicamentos.

Tabla 12: Producción de citocinas humanas (respuesta inmune Th1/Th2) después de 24 h en contacto con nanopartículas de MIL-100(Fe), de MIL-100(Fe) recubiertas con acril-PEG_{2kDa} y recubiertas con acril-PEG_{5kDa}.

		Control	No recubiertas	Acril-PEG 2kDa	Acril-PEG 5kDa
5	IL-12p70	25 µg/mL	>100	-	<10
		250 µg/mL			
10	IFN-γ	25 µg/mL	>100	>10	>10
		250 µg/mL		-	<10
15	IL-2	25 µg/mL	>10	>10	>10
		250 µg/mL			
20	IL-10	25 µg/mL	>1 000	> 100	> 100
		250 µg/mL			
25	IL-8	25 µg/mL	<1 000	<1 000	<1 000
		250 µg/mL		> 1 000	
30	IL-6	25 µg/mL	>10 000	>10 000	>1 000
		250 µg/mL		>1 000	>10 000
35	IL-1β	25 µg/mL	>1 000	> 100	> 100
		250 µg/mL			
40	TNF-α	25 µg/mL	> 10 000	> 10 000	>10 000
		250 µg/mL			> 1 000
45	TNF-β	25 µg/mL	<10	-	<10
		250 µg/mL			-

Ejemplo 14: Formulación de las nanopartículas de MIL-100(Fe) PEGiladas por Graffast como parche compuesto.

Materiales y métodos

Se adquirieron de Aldrich, gelatina de piel porcina (Gel) (300 g bloom, Mw ≈ 90000); Poli-*N*-vinilpirrolidona K30 (PVP) (Mw = 50000-100000); alcohol polivinílico (Mw = 18000); carboximetilcelulosa (CMC) (Mw = 250 000) y cloruro de hierro (III) hexahidratado y se usaron tal como se recibieron; metanol grado HPLC (Sigma-Aldrich); cafeína 98 % (Alfa Aesar).

Preparación de los parches

Preparación de los parches moldeados por goteo

La solución de moldeo se preparó con 20 mg de nanopartículas MIL-100(Fe) PEGiladas por Graffast que contenían cafeína dispersa en una solución de etanol PVP 10 % en peso con una punta de ultrasonido (amplitud = 10 %, 30 seg). El moldeo final por goteo se realizó inmediatamente después de la dispersión de partículas al verter 1 mL sobre una película Blenderm® mediante el uso de un molde de 2.0 mm x 2.0 mm. El disolvente se dejó evaporar durante la noche a temperatura ambiente.

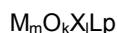
Preparación de los parches de moldeo a presión

20 mg de nanopartículas MIL-100(Fe) PEGiladas por Graffast que contenían cafeína y 50 mg de polímero (PVA o gelatina) se molieron por separado en un mortero, después se mezclaron juntos y se molieron de nuevo. El polvo resultante se puso fácilmente en una oblea de 12 mm de diámetro moldeada y prensada a 10 toneladas durante 30 segundos.

Reivindicaciones

1. Proceso para preparar un sólido poroso con una superficie exterior modificada por al menos un polímero; dicho polímero simultáneamente se sintetiza en solución y se injerta en la superficie exterior de dicho sólido, que comprende poner en contacto:
- un sólido poroso, en donde el sólido poroso es un sólido particular, preferentemente seleccionado del grupo que comprende alúmina, hidroxiapatita, fosfato tricálcico (B-TCP), sílice, zirconia, titania y/o una Red Metal-orgánica (MOF sólida); y
 - una solución precursora con polímero que comprende un iniciador de adhesión, y al menos un monómero polimerizable; en condiciones que permiten la formación de entidades radicales.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sólido poroso es un sólido de MOF que comprende una sucesión tridimensional de unidades de la fórmula (I)



en donde

M es un ion metálico seleccionado del grupo que comprende Fe^{2+} , Fe^{3+} , Zn^{2+} , Zn^{4+} , Ti^{4+} , Zr^{4+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Gd^{3+} , Mn^{2+} , Mn^{3+} , Mg^{2+} , Ag^+ , Si^{4+} y Al^{3+} ;

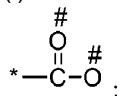
m, k, l y p son números ≥ 0 elegidos para respetar la neutralidad de carga de la unidad; preferentemente, m, k, l y p son independientemente 0 a 4, por ejemplo, m y p son independientemente 1, 2 o 3 y/o k y l son independientemente 0 o 1;

X es un ligando seleccionado del grupo que comprende OH^- , Cl^- , F^- , I^- , Br^- , SO_4^{2-} , NO_3^- , ClO_4^- , $R^1-(COO)_n^-$, $R^1-(SO_3)_n^-$, $R^1-(PO_3)_n^-$, en el que R^1 es un átomo de hidrógeno, un alquilo C1 a C8 lineal o ramificado, n=1 a 6; y

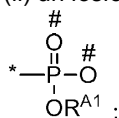
L es un ligando espaciador polifuncionalizado que comprende un radical R^0 que porta q grupos A, en donde q es un entero que varía de 2 a 6;

cada aparición de A es independientemente:

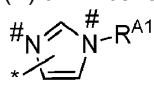
- (i) un carboxilato



- (ii) un fosfonato



- (iii) un imidazolato



en donde R^{A1} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6;

en donde * indica el punto de unión del grupo A al radical R^0 ;

en donde # indica los posibles puntos de unión del grupo A al ion metálico M;

R^0 representa

- (i) un radical de alquilo C1-12, de alqueno C2-12 o de alquino C2-12;
- (ii) un radical arilo monocíclico o policíclico condensado o no condensado, que comprende de 6 a 50 átomos de carbono;
- (iii) un heteroarilo monocíclico o policíclico condensado o no condensado, que comprende de 4 a 50 átomos de carbono;

el radical R^0 que se sustituye opcionalmente con uno o más grupos elegidos independientemente en el grupo que comprende OH, NH_2 , NO_2 o un radical alquilo C1-C6.

- con una solución precursora con polímero que comprende un iniciador de adhesión, y al menos un monómero polimerizable; en condiciones que permiten la formación de entidades radicales.

3. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde las condiciones que permiten la formación de entidades radicales comprenden el uso de un agente reductor, preferentemente polvo de hierro.

4. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho disolvente de la solución precursora con polímero es agua, agua desionizada, agua destilada, acidificada o no, ácido acético, disolventes hidroxilados tales como etanol, glicoles líquidos de bajo peso molecular tales como etilenglicol y mezclas de estos.

5. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el iniciador de adhesión se selecciona de sales de arilo diazonio escindibles, sales de arilo amonio, sales de arilo fosfonio y sales de arilo sulfonio, preferentemente el iniciador de adhesión es una sal de 4-nitrobenzeno diazonio.
- 5 6. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicho iniciador de adhesión es una sal de diazonio escindible de la Fórmula (II) $R-N_2^+$, A^- en donde
10 A^- representa un anión monovalente,
 R representa un grupo arilo,
preferentemente, el iniciador de adhesión es una sal de 4-nitrobenzeno diazonio.
7. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el monómero polimerizable por radicales se selecciona de cualquier alqueno polimerizable por radicales que comprende (met)acrilato, estireno, acrilamida o dieno y derivados de estos; preferentemente el monómero polimerizable por radicales es monómero a base de (met)acrilato; con mayor preferencia es acrilato de poli(etilenglicol) metil éter o metacrilato de hidroxietilo.
- 15 8. Proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la solución precursora con polímero comprende un precursor del iniciador de adhesión, dicho precursor del iniciador de adhesión que permite la síntesis *in situ* del iniciador de adhesión antes de contactar con un sólido poroso.
- 20 9. Sólido poroso con una superficie exterior modificada por un polímero, que se obtiene por el proceso de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el tamaño de los poros se modifica como máximo 20 %, como se mide preferentemente mediante BET, cuando se lleva a cabo la modificación de la superficie exterior.
- 25 10. Sólido poroso de acuerdo con la reivindicación 9 en donde el sólido poroso es un sólido de MOF.
11. Dispositivo que comprende un sólido poroso de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, tal como, por ejemplo, un dispositivo médico o un parche, en donde el sólido poroso preferentemente comprende un principio activo en sus poros.
- 30 12. Medicamento que comprende un sólido poroso de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en donde el sólido poroso preferentemente comprende un principio farmacéuticamente activo en sus poros.
- 35 13. Composición farmacéutica que comprende un sólido poroso de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde el sólido poroso comprende preferentemente un principio farmacéuticamente activo en sus poros.
14. Marcador para uso en formación de imágenes médicas que comprende un sólido poroso de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10.
- 40 15. Composición cosmética que comprende un sólido poroso de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, y al menos un excipiente cosméticamente aceptable, en donde el sólido poroso preferentemente comprende un principio farmacéuticamente activo en sus poros.

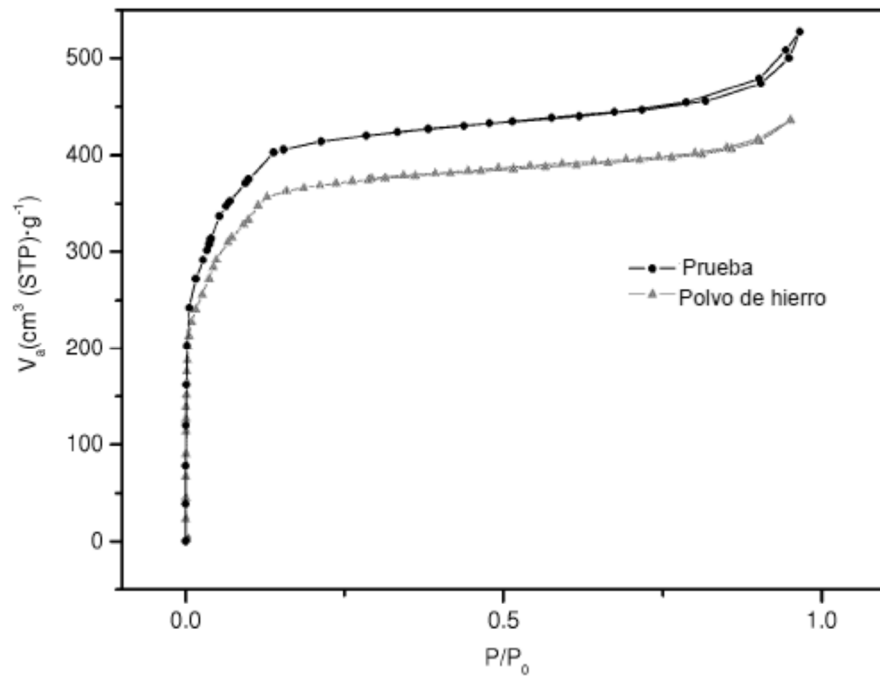


FIG. 1

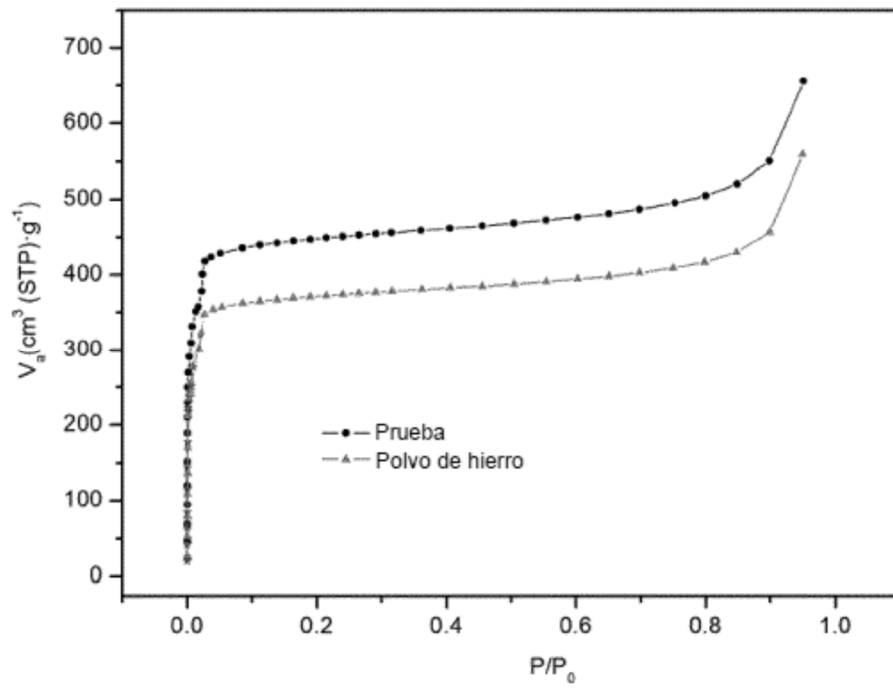


FIG. 2

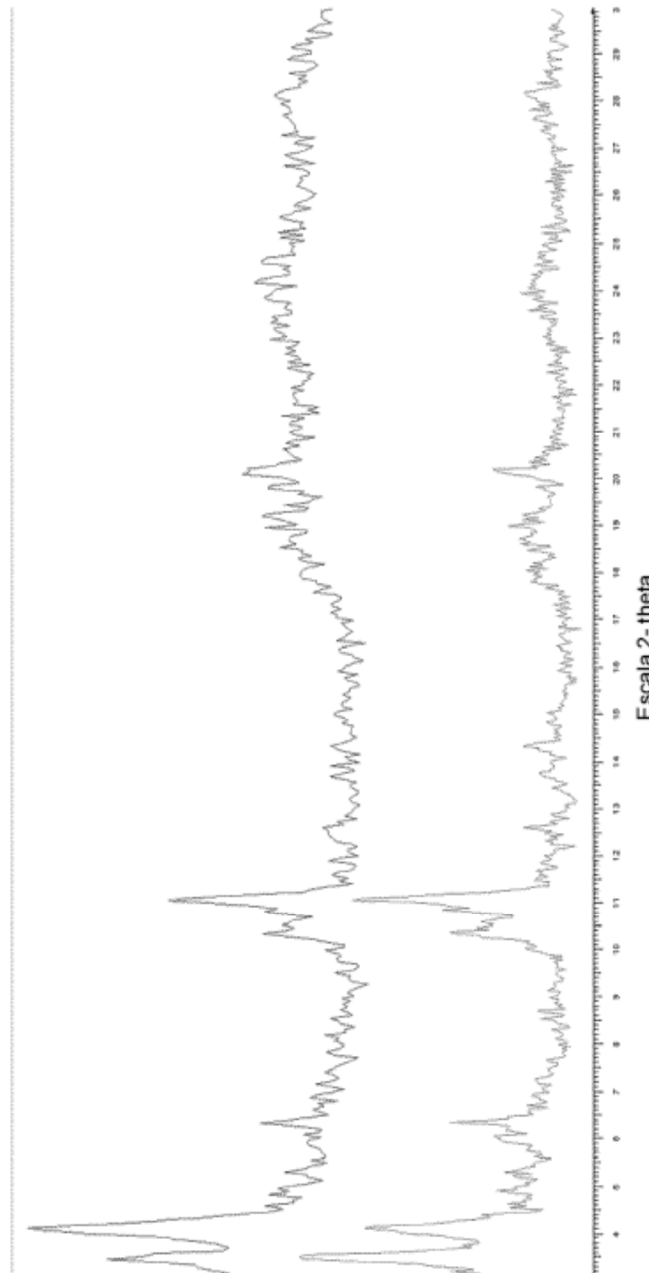


FIG. 3

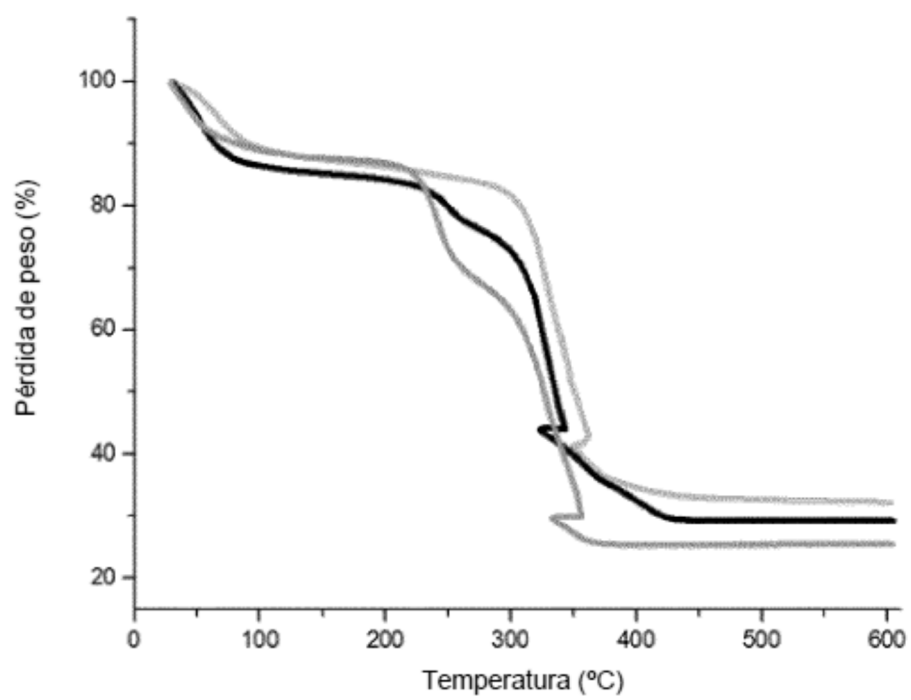


FIG. 4

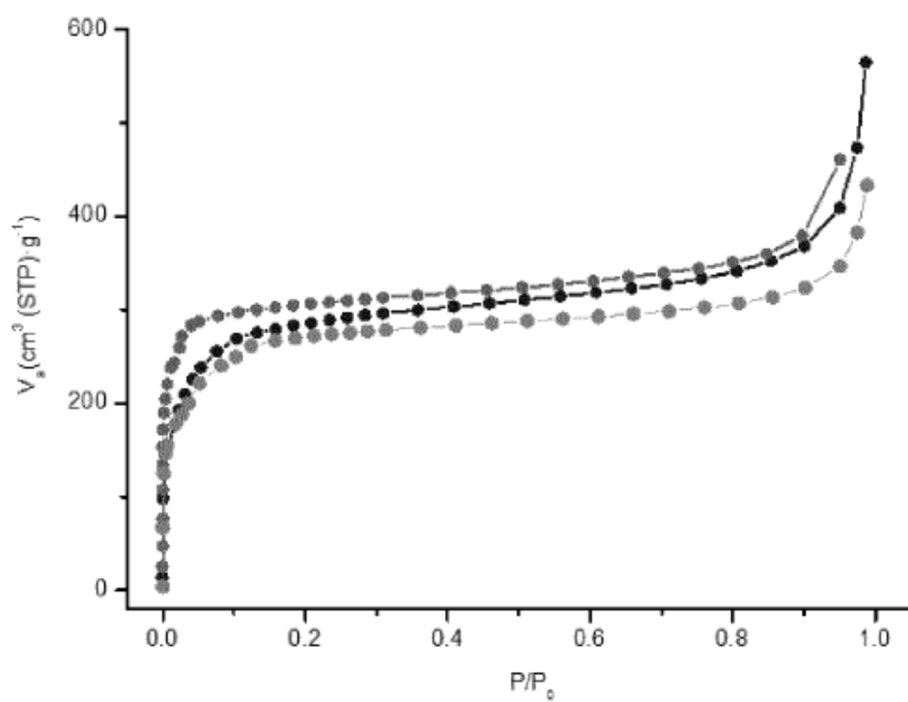


FIG. 5

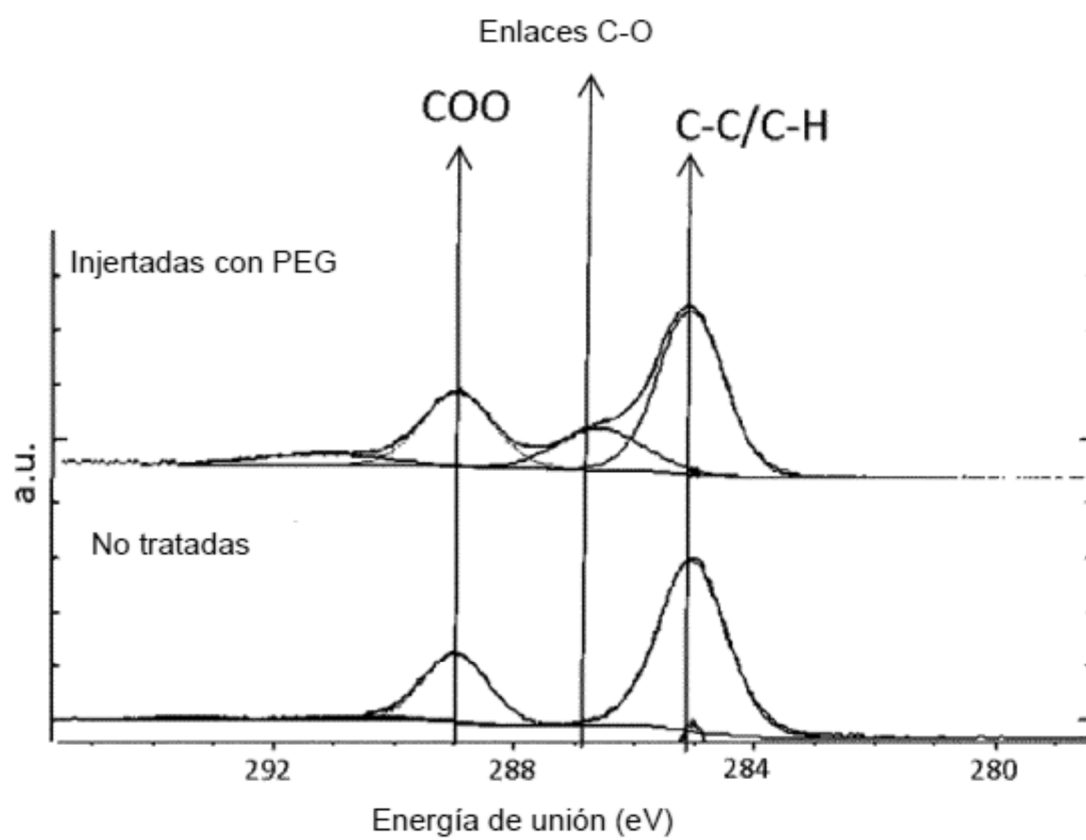


FIG. 6

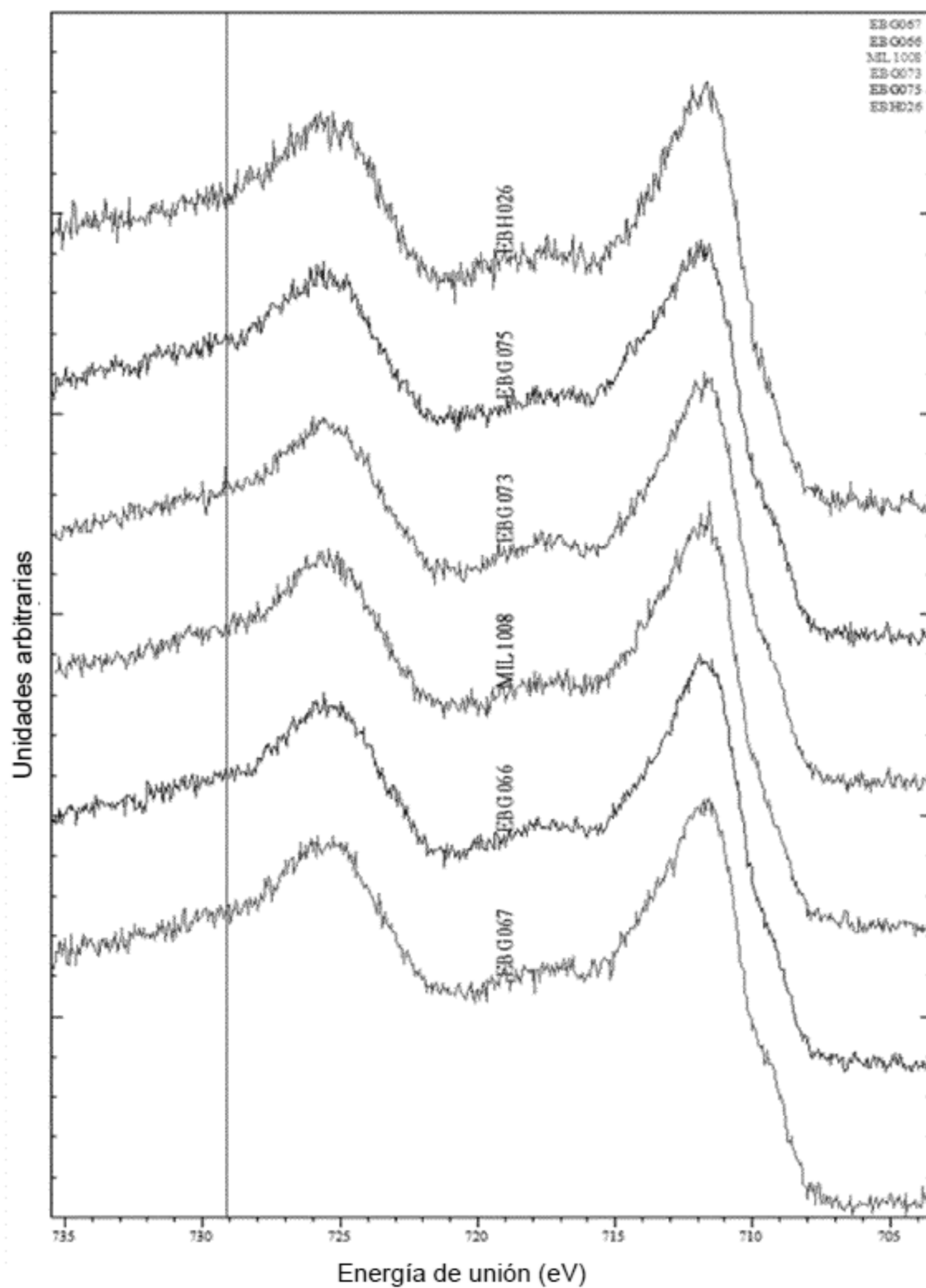


FIG. 7

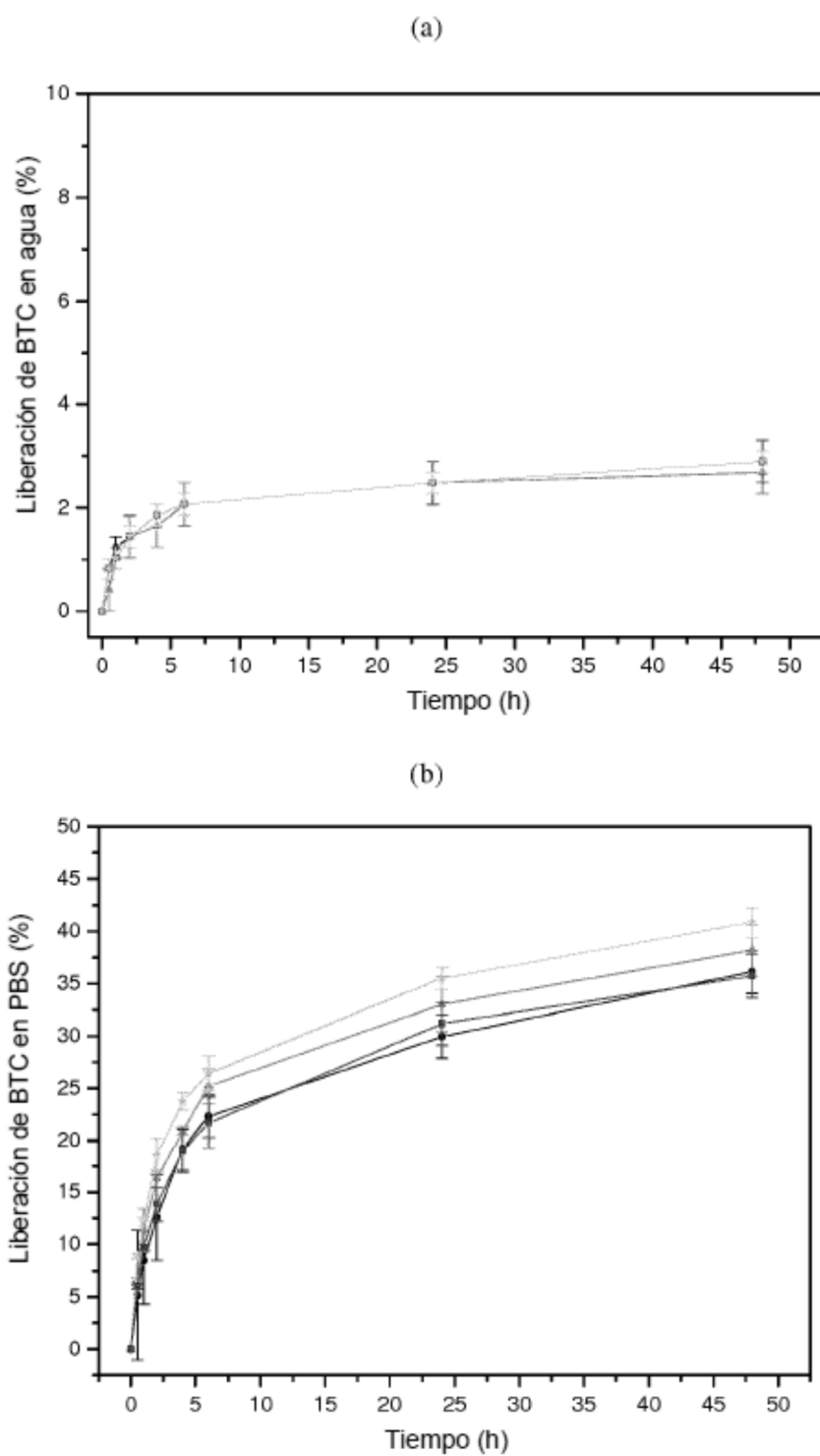


FIG. 8

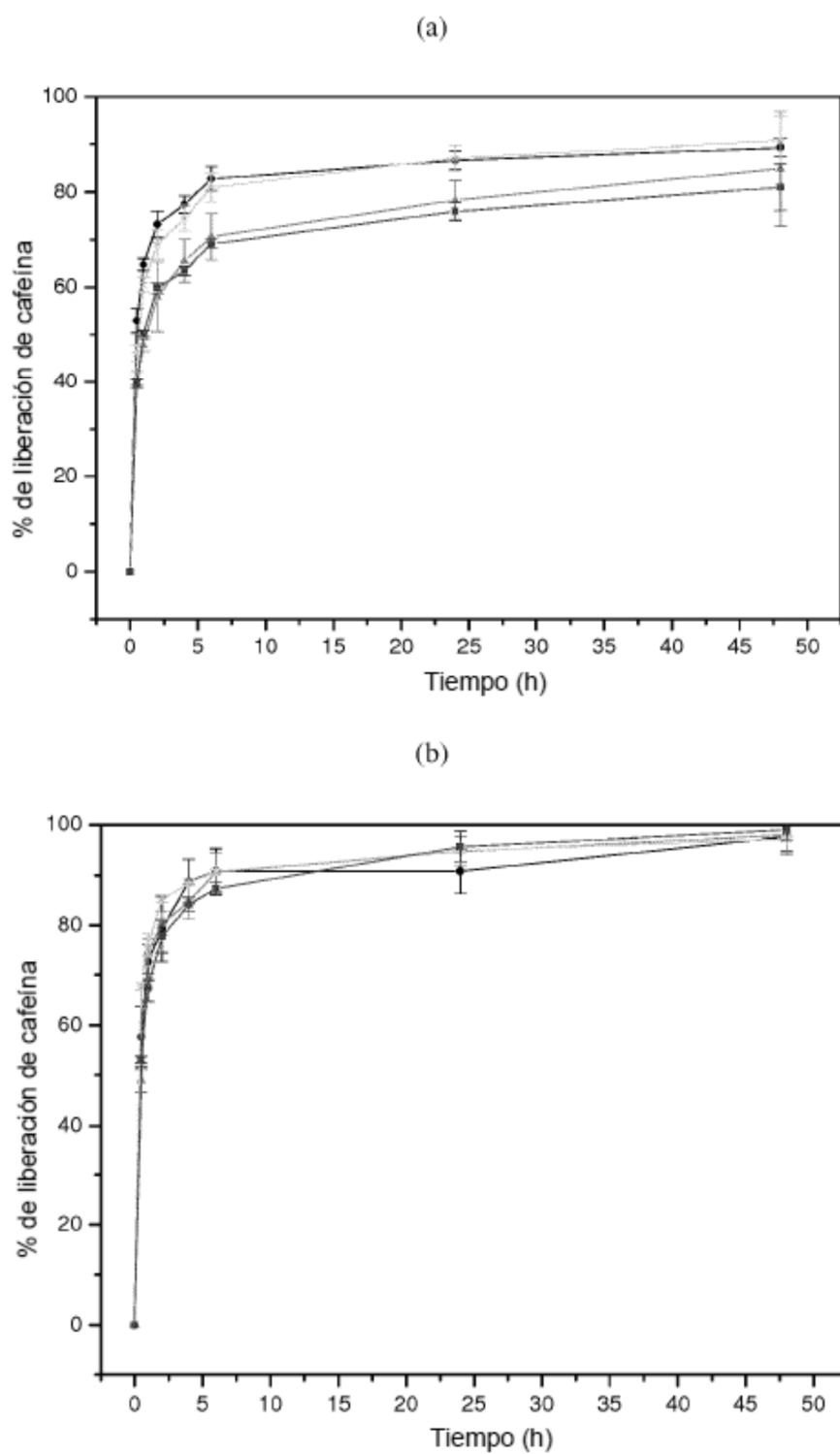
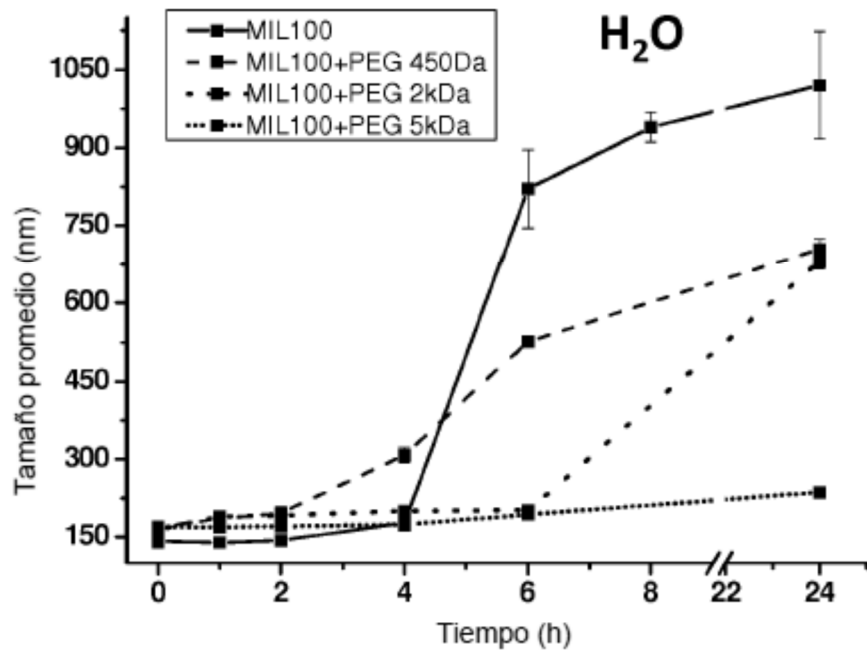
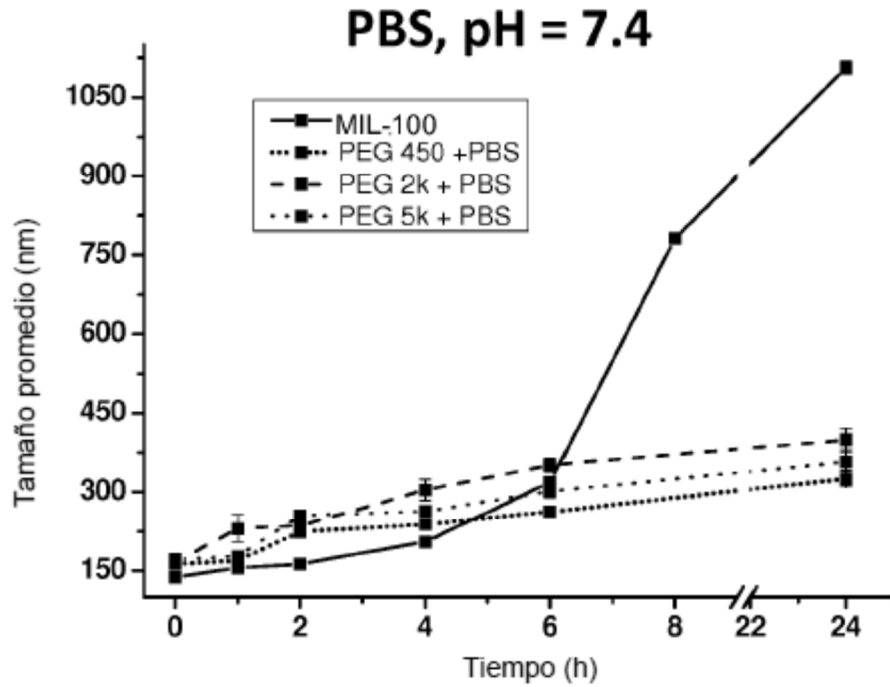


FIG. 9



A



B

FIG. 10

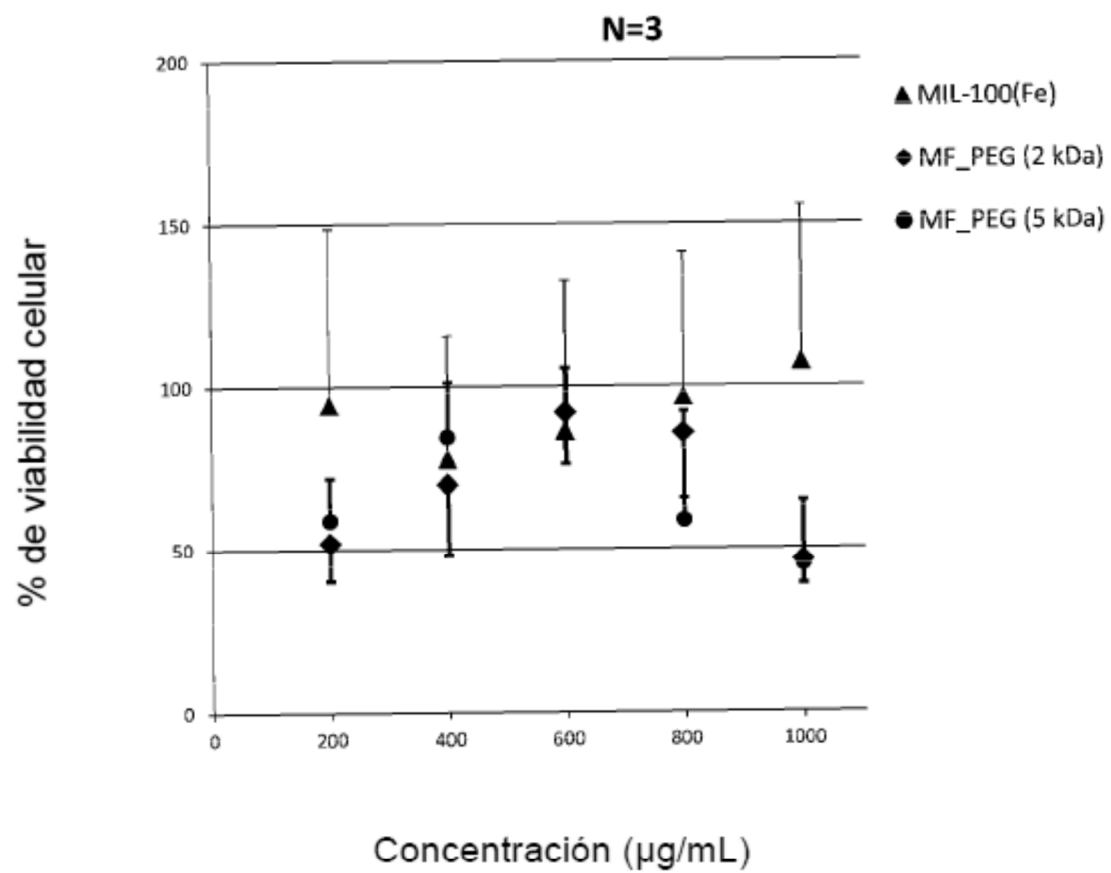


FIG. 11

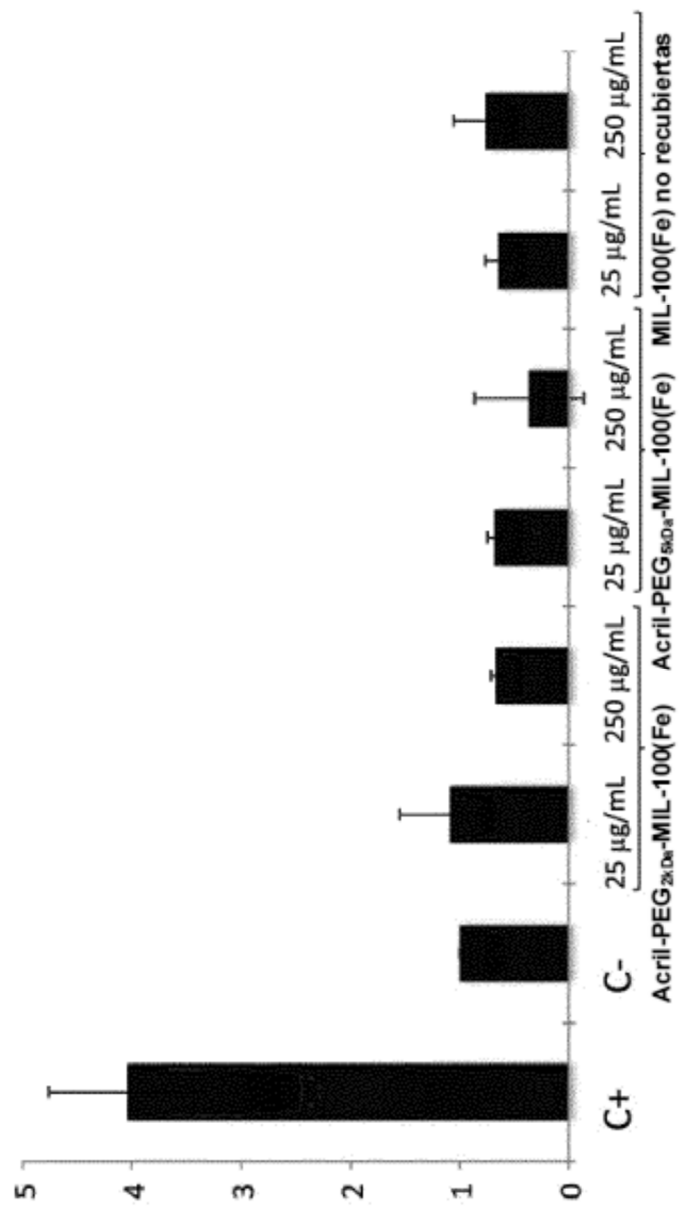


FIG. 12