PRACE POGLĄDOWE

Polim. Med. 2015, **45**, 2, 81–93
DOI: 10.17219/pim/59591
© Copyright by Wroclaw Medical University
ISSN 0370-0747

Gabriela Wyszogrodzka[A–D], Przemysław Dorożyński[A–F]

Sieci metaloorganiczne (MOF) – nowa grupa mezoporowatych polimerów koordynacyjnych i ich potencjalne zastosowanie w technologii postaci leku

Metal-Organic Frameworks: A New Class of Mesoporous Materials and Potential Possibilities of Their Use in Pharmaceutical Technology

Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

A – koncepcja i projekt badania; **B** – gromadzenie i/lub zestawianie danych; **C** – analiza i interpretacja danych; **D** – napisanie artykułu; **E** – krytyczne zrecenzowanie artykułu; **F** – zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Streszczenie

Sieci metaloorganiczne typu MOF są nową grupą materiałów mezoporowatych o hybrydowej budowie organiczno-nieorganicznej. Ich wyjątkowe cechy: dowolność doboru elementów składowych umożliwiająca uzyskanie biozgodnych struktur oraz dobrze rozwinięta powierzchnia właściwa sprawiają, że MOF-y są obiecującymi nośnikami substancji leczniczych. MOF-y mogą być wykorzystane również w tzw. terapii celowanej, dzięki dołączonym do powierzchni nośnika ligandom lub przeciwciałom. Poprzez wbudowanie w strukturę kationów o właściwościach paramagnetycznych będzie możliwe użycie ich jako kontrastu w tomografii magnetyczno-rezonansowej (MRI). Połączenie zdolności przenoszenia cząsteczek substancji leczniczych i obrazowania w jednym nośniku wskazuje na potencjalne zastosowanie MOF-ów jako teranostyków i może dawać możliwość monitorowania substancji leczniczej w czasie rzeczywistym po wprowadzeniu do organizmu. Celem niniejszej pracy jest charakterystyka nowej grupy związków i prezentacja potencjalnych możliwości ich zastosowania jako substancji pomocniczych w technologii postaci leku **(Polim. Med. 2015, 45, 2, 81–93).**

Słowa kluczowe: polimery koordynacyjne, układy mezoporowate, teranostyki, sieci metaloorganiczne.

Abstract

Metal-organic frameworks (MOFs) belong to the new class of mesoporous, hybrid materials composed of metal ions and organic binding ligands. Their unique features: wide range of chemical building components, which enables obtaining biocompatible materials, and high surface area and loading capacity, make them promising drug delivery vehicles for therapeutic agents. The ability to tune their structures and porosities provides better adjustment for adsorbed drug molecule. Moreover, MOFs functionalized with ligands or antibodies can be used in cancer targeted therapy. Through the incorporation of paramagnetic metal ions into the structure, MOFs are suited to serve as magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents. Combining drug delivery ability with imaging properties of MOFs indicates their potential use as theranostic agents and makes possible monitoring drug delivery within the body after administration in the real time. The aim of the present study is to characterize a new class of compounds and to present potential possibilities of their use as excipients in pharmaceutical technology **(Polim. Med. 2015, 45, 2, 81–93)**.

Key words: mesoporous materials, coordination polymers, theranostics, metal-organic frameworks.

Sieci metaloorganiczne (MOF – metal organic frameworks) to zupełnie nowa grupa materiałów porowatych, która pojawiła się pod koniec lat 90. XX w. Są to związki o budowie hybrydowej organiczno-nieorganicznej, określane również jako porowate sieciowe polimery koordynacyjne PCP (porous coordination polymers). Strukturę MOF stanowi sieć składająca się z dwóch głównych elementów: kationów lub klastrów

metali (pełniących funkcję centrów metalicznych, węzłów) oraz organicznych łączników (pełniących funkcje mostków pomiędzy węzłami) połączonych ze sobą za pomocą wiązań koordynacyjnych. Organiczne ligandy, określane mianem łączników lub tzw. linkerów, zawierają co najmniej dwie grupy funkcyjne zdolne do tworzenia wiązań koordynacyjnych z kationami. Dzięki takiej budowie jest możliwe uzyskanie krystalicznych i trójwymiarowych struktur.

Celem niniejszej pracy jest charakterystyka nowej grupy związków i prezentacja potencjalnych możliwości ich zastosowania jako substancji pomocniczych w technologii postaci leku.

MOF-y wywodzą się z grupy związków określanych mianem polimerów koordynacyjnych CP (coordination polymers). Związki te są zbudowane z kationów metali oraz organicznych lub/i nieorganicznych ligandów połączonych wiązaniami koordynacyjnymi, co pozwala na uzyskanie dwu- i trójwymiarowych sieci. Termin polimery koordynacyjne został po raz pierwszy zastosowany w 1916 r., jednak dopiero rozwój krystalografii w latach 60. XX w. pozwolił na dalszy rozwój badań tych związków. Obecnie CP można podzielić na trzy generacje. Do pierwszej zalicza się materiały mające system porów wewnętrznych wypełnionych i podtrzymywanych przez cząsteczki „gości", który zostaje zniszczony po ich usunięciu. Druga generacja to materiały o wytrzymałym szkielecie, który nie ulegnie zniszczeniu nawet po usunięciu cząsteczek „gości". Trzecią generację stanowią związki o elastycznym szkielecie, którego kształt może podlegać odwracalnej modyfikacji pod wpływem cząsteczek „gości" lub czynników zewnętrznych (np. światła, temperatury, pola magnetycznego) [1]. Prezentowane w niniejszej pracy MOF-y mogą należeć do drugiej lub trzeciej generacji polimerów koordynacyjnych. Na rycinie 1 przedstawiono schematyczną budowę związków typu MOF.

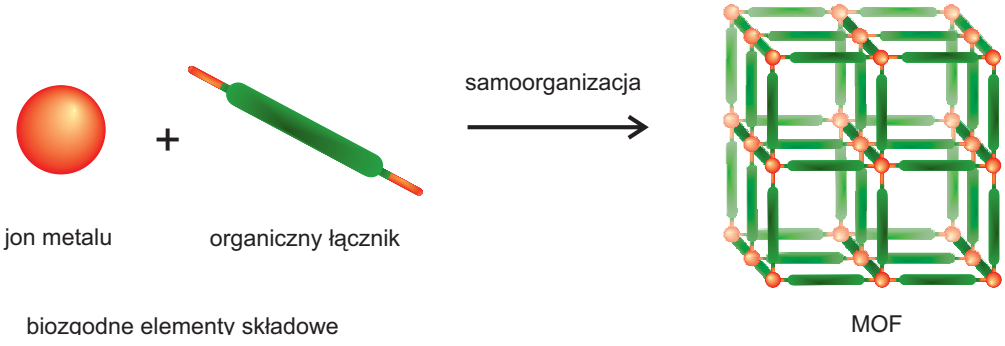
Charakterystyka i nazewnictwo związków typu MOF

Nazewnictwo MOF-ów jest niejednolite i nie zostało dotychczas usystematyzowane. Jako nazwy identyfikujące nowe związki są stosowane między innymi oznaczenia dotyczące ich struktury lub akronimy pochodzące od nazw ośrodków, w których dane substancje zostały zsyntetyzowane. Kolejne cyfry przy nazwie odnoszą się do chronologii powstawania związków. Alternatywnie są stosowane wzory empiryczne. Brak jednolitości oznakowania MOF-ów wpływa na trudności w ich porównywaniu [3, 4].

Termin MOF został wprowadzony w 1995 r. w pracy Yaghiego i et al., w której opisano nowy dwuwymiarowy materiał o strukturze „siatki" i trwałych mikroporach o nazwie MOF-2 [Zn(BDC)(DMF)(H_2O)] (BDC – kwas tereftalowy; DMF – N,N-dimetyloformamid) [5, 6]. Otrzymany kilka lat później MOF-5 [Zn_4O-$(BDC)_3$] miał już trójwymiarową strukturę, znaczną powierzchnię właściwą (2900 m^2/g) i małą gęstość (0,59 g/cm^3). Od czasu otrzymania MOF-5 zainteresowanie materiałami MOF dynamicznie wzrosło, natomiast sam MOF-5 w dalszym ciągu jest przedmiotem badań. W 2004 r. Chae et al. przedstawili kolejny materiał MOF-177 $Zn_4O(BTB)_2$ (BTB – kwas 1,3,5-tri(4-karboksyfenylo)benzenowy), którego powierzchnia wynosiła 4500 m^2/g [7]. Dalsze badania doprowadziły do uzyskania wielu materiałów MOF zawierających charakterystyczny dla tej grupy klaster $[Zn_4O]^{6+}$, z których MOF-200 i MOF-210 charakteryzują się największą uzyskaną dotychczas powierzchnią (odpowiednio 4530 i 6240 m^2/g) [8].

Dalsze prace doprowadziły do powstania nowej rodziny IRMOF (isoreticular MOF) składającej się z 16 struktur, których budowa nawiązuje do MOF-5 (struktura IRMOF-1 odpowiada strukturze MOF-5). Zawierają one ten sam klaster cynkowy $[Zn_4O]^{6+}$, natomiast linkery różnią się długością oraz grupami funkcyjnymi. Zastosowanie różnych ligandów pozwoliło na otrzymanie rodziny związków o zróżnicowanej zdolności adsorpcyjnej oraz właściwościach fizykochemicznych [9].

Ferey et al. w 2005 r. opisali pierwszą grupę MOF-ów, które mogły być potencjalnymi nośnikami substancji leczniczych, o nazwie MIL (Materials of Institut Lavoisier). MOF-y z rodziny MIL są zbudowane z trójwartościowych kationów metali chromu, żelaza i glinu lub ich klastrów oraz kwasów karboksylowych jako linkerów. Przedstawicielami tej grupy są MIL-101(Cr) i MIL-100(Cr) zbudowane z klastru chromowego $[Cr_3OF]^{6+}$ oraz odpowiednio kwasów BDC



Ryc. 1. Schemat przedstawiający budowę związków typu MOF [2]

Fig. 1. Diagram showing the structure of MOF-type compounds [2]

i BTC (BTC – kwas 1,3,5-benzenotrikarboksylowy). Otrzymano również analogi zawierające żelazo. W materiałach MIL-53 ligandem jest BDC, natomiast funkcję centrów metalicznych pełni $[M(OH)]^{2+}$. Dla tego rodzaju związków jest obserwowany „efekt oddychania", czyli zmiana wymiarów liniowych przy wprowadzaniu/usuwaniu zaadsorbowanych cząsteczek – „gości". Rodzinę MIL charakteryzuje duża powierzchnia właściwa (3100–5900 m^2/g) oraz duże rozmiary porów (2,5–3,4 nm). Wykazano ponadto, że zastąpienie klastra cynkowego klastrami innych metali skutkuje zwiększeniem stabilności [10].

W 2007 r. Koh et al. przeprowadzili syntezę materiałów o nazwie UMCM (University of Michigan Crystalline Material) zbudowanych z klastrów $[Zn_4O]^{6+}$ i dwóch różnych łączników zawierających odpowiednio dwie i trzy grupy funkcyjne. Zastosowanie więcej niż jednego rodzaju łącznika pozwoliło uzyskać struktury o bardzo dużej porowatości i różnych rozmiarach porów w obrębie jednej cząstki. Z tej rodziny związków największą powierzchnię (5200 m^2/g) wykazał UMCM-2, w którym ligandami organicznymi są BTB oraz T^2DC (kwas tieno[3,2-b]tiofene-2,5-dikarboksylowy) [11].

Materiał o nazwie HKUST-1 (Hong-Kong University of Science and Technology) $Cu_3(BTC)_2$ jest zbudowany z dimerów miedziowych $Cu_2(H_2O)_2$ i kwasu BTC jako linkera. HKUST-1 posiada kanały o średnicy ok. 0,9 nm i kieszonki o ok. 0,5 nm, powierzchnię właściwą 1378 m^2/g oraz charakteryzuje się dużą stabilnością termiczną do 300°C [12, 13].

CPO-27 (Coordination Polymer of Oslo nr 27) $M_2(DHTP)$ jest materiałem zbudowanym z kwasu 2,5-dihydroksytereftalowego (DHTP) i różnych kationów niklu, kobaltu, cynku, magnezu oraz manganu. Jego struktura jest określana jako plaster miodu, ponieważ ma duże pory o średnicy ok. 1,1–1,2 nm. W wyniku wymywania rozpuszczalnika po syntezie dochodzi do odsłonięcia wielu tzw. koordynacyjnie nienasyconych („otwartych") centrów metalicznych, które pełnią rolę kwasów Lewisa. Przypisuje się im istotny wpływ na efekt wiązania cząsteczek – „gości" w porach MOF-ów i szczególnie silne interakcje między cząstkami będącymi zasadami Lewisa (np. CO_2, CO, NO) [14].

Kolejną grupą sieci metaloorganicznych są materiały ZIF (Zeolitic Imidazolate Framework), w których ligandami są pochodne imidazolu, a centra metaliczne stanowią pojedyncze kationy metali (zazwyczaj Zn^{2+}, Co^{2+}). Topologia ZIF-ów jest podobna do struktury zeolitów i podobnie jak one posiadają kanały i porowatą powierzchnię. Hybrydowa budowa ZIF-ów daje im większą elastyczność w dopasowaniu struktury do adsorbowanych cząsteczek – „gości" w porównaniu z zeolitami, natomiast strukturalne podobieństwo do zeolitów powoduje, że ZIF-y wykazują znacznie większą stabilność termiczną i chemiczną w porównaniu z innymi MOF-ami. Przykładem jest ZIF-8 $(Zn(MeIM)_2)$ zbudowany z jonów cynku i 2-metyloimidazolu, którego powierzchnia właściwa wynosi 1070 m^2/g, a materiał zachowuje trwałość nawet w temperaturze 500°C [15]. Przykłady MOF-ów omawianych w niniejszej pracy przedstawiono w tabeli 1.

Na rycinie 2 przedstawiono przykłady najbardziej popularnych przedstawicieli związków typu MOF, należy jednak podkreślić, że ze względu na łatwość syntetyzowania nowych struktur w ostatniej dekadzie zarejestrowano ponad 20 000 różnych MOF-ów.

Bezpieczeństwo stosowania MOF-ów

Zainteresowanie MOF-ami wiąże się przede wszystkim z próbami wykorzystania ich dobrze rozwiniętych powierzchni i wyjątkowo dużych wolnych przestrzeni wewnętrznych (objętość porów może stanowić ponad 50% objętości układu). Ich kolejnymi atutami są biodegradowalność oraz możliwość dopasowywania struktury do adsorbowanych cząsteczek dzięki tzw. zdolności „oddychania". Dodatkowo geometria, kształt i wielkość porów oraz właściwości fizykochemiczne mogą zostać dostosowane do potrzeb poprzez odpowiedni dobór elementów składowych. Powierzchnia typowych MOF-ów mieści się w zakresie od 1000 do 10 000 m^2/g, co znacznie przewyższa powierzchnię adsorpcyjną tradycyjnie stosowanych materiałów, takich jak węgiel aktywny i zeolity. MOF-y mogą znaleźć potencjalne zastosowanie w przemyśle energetycznym i chemicznym. W technologii energetycznej próbuje się stosować je jako środki do magazynowania gazów paliwowych (wodór, metan), natomiast w przemyśle chemicznym mają wspomagać przebieg reakcji katalizy oraz zwiększać stabilność katalizatorów. Ponadto próbuje się je stosować w technologii sensorów i czujników oraz jako materiały luminescencyjne i magnetyczne. Kolejnym obszarem, w którym mogą być stosowane MOF-y są nauki biomedyczne [2, 10].

Materiały MOF przeznaczone do zastosowań biomedycznych muszą charakteryzować się małą toksycznością i biozgodnością. Toksyczność MOF-ów jest oceniana pod kątem toksyczności metalu oraz linkera. Nie prowadzono dotychczas szerszych badań toksykologicznych, które pozwoliłyby ocenić rzeczywistą toksyczność przedstawicieli tej nowej grupy związków z uwzględnieniem drogi podania, kinetyki procesu degradacji, biodystrybucji, akumulacji w tkankach i narządach oraz eliminacji z organizmu. Zapewne wiele metali i organicznych linkerów mogłoby znaleźć zastosowanie jako element budulcowy MOF-ów, ale czynnikiem limitującym jest dawka. Biorąc pod uwagę LD_{50} (dawka powodująca zgon połowy badanych osobników) oraz dobową rekomendowaną dawkę dla ludzi, jako substraty frakcji nieorganicznej najbardziej odpowiednimi metalami są wapń, magnez, cynk oraz żelazo. Przykładowe wartości LD_{50} po doustnym poda-

Tabela 1. Porównanie budowy i parametrów MOF omawianych w niniejszej pracy

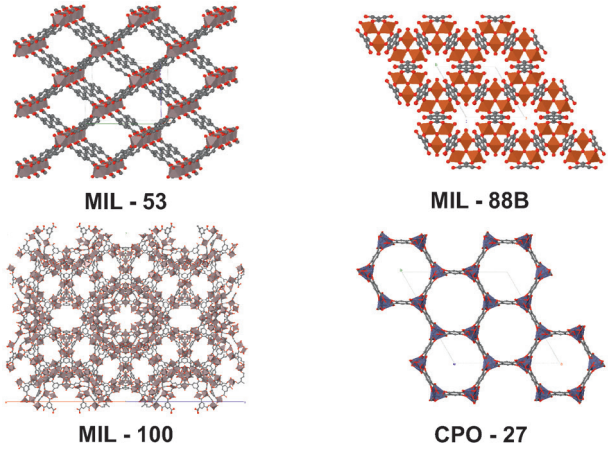
Table 1. The comparison of the structure and parameters of MOFs discussed in this study

Nośnik (Carrier)	Metal (Metal)	Organiczny łącznik (Organic linker)	Rozmiar porów (nm) (Pore size (nm)	Objętość porów (cm^3/g) (Pore volume (cm^3/g)	Rozmiar cząstki (nm) (Size of the molecule (nm)	Pow. BET (m^2/g) (BET surface (m^2/g)	Pow. Langmuir (m^2/g) (Langmuir surface (m^2/g)	Substancja aktywna (Active substance)	Funkcja (Function)	Publikacja (Reference)
MOF-5 IRMOF-1 $Zn_4O(BDC)_3$	Zn(II)	BDC	1.12.2016	1.55 1.19	nie ustalono	3800 2296	4400	brak	nie ustalono	[8, 16]
MOF-177 $Zn_4O(BTB)_2$	Zn(II)	BTB	1.1 i 1.7	1.89 1.59	nie ustalono	4500	5340	brak	nie ustalono	[8, 16]
MOF-200 $Zn_4O(BBC)_2$	Zn(II)	BBC	1.8 × 2.8	3.59	nie ustalono	4530	10400	brak	nie ustalono	[8]
MOF-210 $Zn_4O(BTE)_{4/3}(BPDC)$	Zn(II)	BTE + BPDC	2.69 × 4.83	3.60	nie ustalono	6240	10400	brak	nie ustalono	[8, 16]
MIL-53(Fe) Fe(OH)(BDC)	Fe(III)	BDC	0.8	0.50	350	1500	nie ustalono	Fe^{3+} busulfan azytromycyna ibuprofen kofeina	MRI kontrast nośnik substancji leczniczych	[18]
MIL-88A $[Fe_3O(fu)_3]$	Fe(III)	kwas fumarowy	0.6	Nie ustalono	150	nie ustalono	nie ustalono	Fe^3 busulfan cydofowir	MRI kontrast nośnik substancji leczniczych	[2, 18]
MIL-100(Fe) $Fe_3OF(BTC)_2$	Fe(III)	BTC	2.5 i 2.9	1.10	200	2100	nie ustalono	Fe^{3+} busulfan cydofowir doksorubicyna ibuprofen azytromycyna	MRI kontrast nośnik substancji leczniczych	[2, 18, 19]
MIL-101(Cr) $Cr_3OF(BDC)_3$	Cr(III)	BDC	0.86 i 2.9 i 3.4	2.00	200	4500	nie ustalono	brak	nie ustalono	[16, 19, 20]
MIL-101_NH_2 $Fe_3OF(amino\text{-}BDC)_3$	Fe(III)	amino-BDC	2.9 3.4	Nie ustalono	120	nie ustalono	nie ustalono	azytromycyna cydofowir	nośnik substancji leczniczych	[2, 18]
UMCM-2 $Zn_4O(T^2DC)(BDC)_3$	Zn(II)	T^2DC + BDC	1.4–1.6 i 1.6–1.8 i 2.4–3.0	2.31	nie ustalono	5200	6060	brak	nie ustalono	[8, 11, 21]

Tabela 1. Porównanie budowy i parametrów MOF omawianych w niniejszej pracy (cd.)

Table 1. The comparison of the structure and parameters of MOFs discussed in this study (cont.)

Nośnik (Carrier)	Metal (Metal)	Organiczny łącznik (Organic linker)	Rozmiar porów (nm) (Pore size (nm)	Objętość porów (cm^3/g) (Pore volume (cm^3/g)	Rozmiar cząst-ki (nm) (Size of the molecule (nm)	Pow. BET (m^2/g) (BET surface (m^2/g)	Pow. Lang-muir (m^2/g) (Langmuir surface (m^2/g)	Substancja aktywna (Active substance)	Funkcja (Function)	Publikacja (Reference)
HKUST-1 $Cu_3(BTC)_2$	Cu(II)	BTC	0.35 i 0.5 i 0.9	3.6	100–500	1805	2052	brak	nie ustalono	[12, 13, 16]
CPO-27(Ni) MOF-74 (Ni) $Ni_2(DHTP)$	Ni(II)	DHTP	1.1–1.2	0.48	nie ustalono	1218	nie ustalono	brak	nie ustalono	[14]
ZIF-8 $Zn(MeIM)_2$	Zn(II)	MeIM	1.16 i 0.35	0.31	85	1079	1173	brak	nie ustalono	[15, 22]
NCP-1 $Tb_2(DSCP)_3$	Tb(III)	DSCP	Nie ustalono	Nie ustalono	58.3	nie ustalono	nie ustalono	cisplatyna	nośnik substancji leczniczych	[10, 23]
BioMOF-1 $Zn_8(ad)_4(BPDC)_6$	Zn(II)	adenina + BPDC	Nie ustalono	Nie ustalono	nie ustalono	1700	nie ustalono	prokainamid	nośnik substancji leczniczych	[14]
$Gd_2(BDC)_3$	Gd(III)	BDC	Nie ustalono	Nie ustalono	100	nie ustalono	nie ustalono	gd^{3+}	mri kontrast	[2]
Gd(BTC)	Gd(III)	BTC	Nie ustalono	Nie ustalono	100	nie ustalono	nie ustalono	gd^{3+}	mri kontrast	[14]
Mn(BDC)	Mn(II)	BDC	Nie ustalono	Nie ustalono	50–100	nie ustalono	nie ustalono	mn^{2+}	mri kontrast	[14]
$Mn_2(BTC)_2$	Mn(II)	BTC	Nie ustalono	Nie ustalono	50–300	nie ustalono	nie ustalono	mn^{2+} rodamina b	mri kontrast kontrast optyczny	[14]



Ryc. 2. Przykładowe struktury związków typu MOF

Fig. 2. Exemplary structures of MOF-type compounds

Tabela 2. Przykładowe wartości LD50 po doustnym podaniu szczurom oraz rekomendowanych dziennych dawek dla człowieka dla wybranych metali, które mogą znaleźć potencjalne zastosowanie biomedyczne [19]

Table 2. Exemplary LD50 after oral administration to rats and daily doses of selected metals recommended for humans, which may have potential biomedical application [19]

Metal Metal	LD_{50} (g/kg)	Rekomendowana dzienna dawka (mg) Recommended daily dose (mg)
Zr	4.1	0.005
Ti	25	0.8
Cu	0.025	2
Mn	1.5	5
Fe	0.45	15
Zn	0.35	15
Mg	8.1	350
Ca	1	1000

Wartości LD50 zostały podane dla następujących związków: octanu cyrkonu, dwutlenku tytanu, siarczanu miedzi (II), chlorku manganu (II), chlorku żelaza (II), chlorku cynku, chlorku magnezu i chlorku wapnia.

niu szczurom oraz rekomendowane dzienne dawki dla człowieka, dla wybranych metali, zostały przedstawione w tabeli 2. Funkcję linkera mogą pełnić substancje zarówno pochodzenia egzo-, jak i endogenicznego. Pochodne polikarboksylowe i imidazowe to substancje egzogenne wykazujące stosunkowo słabą toksyczność, ocenioną na podstawie wartości LD_{50} mierzonych po podaniu doustnym szczurom [19].

W celu uniknięcia ewentualnych toksycznych efektów niepożądanych egzogeniczny linker powinien ponadto być całkowicie usuwany z organizmu. Zaletą linkerów egzogenicznych jest możliwość dodawania podstawników funkcyjnych. Pozwala to na modyfikację procesu ADME (wchłaniania, dystrybucji, metabolizmu oraz wydalania), a także wpływa na oddziaływania między nośnikiem a substancją leczniczą, umożliwiając lepszą kontrolę uwalniania. Drugą możliwością jest zastosowanie linkerów pochodzenia endogenicznego. Idealną byłaby sytuacja, w której linker po degradacji nośnika zostałby włączony do procesów metabolicznych organizmu (np. kwas fumarowy). Jednak tylko niektóre z dotychczas otrzymanych MOF-ów z linkerem endogenicznym wykazują odpowiednią porowatość i stabilność [19].

MOF-y jako nośniki substancji leczniczych

Jednym z potencjalnych biomedycznych zastosowań MOF-ów jest wykorzystanie ich jako nośników substancji leczniczych. Zastosowanie systemów nośnikowych ma na celu zwiększenie skuteczności działania substancji leczniczej poprzez poprawę dostępności biologicznej i parametrów farmakologicznych oraz zwiększenie rozpuszczalności substancji słabo rozpuszczalnych. Pozwala ponadto zwiększyć ochronę organizmu przed niepożądanymi i toksycznymi działaniami produktów rozpadu. Kolejnym istotnym parametrem jest szybkość uwalniania substancji leczniczej, na którą mają wpływ: budowa nośnika, struktura chemiczna cząsteczki substancji leczniczej, interakcje cząsteczki „gościa" z cząsteczką gospodarza, proces dyfuzji oraz stabilność i kinetyka degradacji matrycy. Aby MOF-y mogły być stosowane jako nośniki leków w podaniu pozajelitowym, wymagały zmniejszenia rozmiarów do skali nanometrycznej. Otrzymane nośniki są określane jako NMOF-y (nanoMOF) [2].

Ferey et al. jako pierwsi przeprowadzili badania zdolności inkorporowania oraz uwalniania ibuprofenu z różnych rodzajów MOF-ów rodziny MIL. Dla MIL-100(Cr) i MIL-101(Cr) zdolność inkorporacji wyniosła odpowiednio 0,347 g i 1,376 g ibuprofenu/1 g nośnika. Różnicę w zdolności inkorporacji tłumaczy się lepszym dopasowaniem cząsteczki ibuprofenu do kształtu i wielkości porów MIL-101(Cr). W badaniu uwalniania obserwowano uwolnienie całej ilości substancji leczniczej z MIL-100(Cr) po 3 dniach. Dla MIL-101(Cr) stałe uwalnianie substancji leczniczej obserwowano natomiast po 8 h, a całkowita ilość ibuprofenu uwolniła się po 6 dniach. Ponieważ MOF-y zawierające chrom nie mają zastosowania jako nośniki leków, ze względu na wysoką toksyczność, Bauer i współpracownicy utworzyli ich biozgodną alternatywę zawierającą w składzie żelazo [10, 19, 25].

Podobne badanie zostało opisane przez Ferey'a et al. dla MIL-53(Cr) i (Fe). Mimo bardziej elastycznej struktury o tzw. „oddychających" porach nie uzyskano lepszych rezultatów. Zdolność inkorporacji obu nośników wyniosła ok. 0,2 g ibuprofenu/g nośnika, a całkowite uwolnienie ibuprofenu trwało 3 tygodnie. Za przyczynę

niskiej zdolności inkorporacji uznaje się zbyt małą objętość porów. Przedłużony czas uwalniania tłumaczy się natomiast silnym „zamknięciem" ibuprofenu w małych porach, a także utworzeniem specyficznych wiązań wodorowych między grupami karboksylowymi ibuprofenu i hydroksylowymi nośnika. Na tej podstawie wyciągnięto wniosek, że występowanie wiązań pomiędzy nośnikiem i substancją leczniczą może przedłużyć czas uwalniania, a brak dopasowania przestrzennego cząsteczki „gościa" do geometrii porów, może je przyspieszyć [19, 25].

Szczególnym zainteresowaniem cieszą się badania nad wykorzystaniem MOF-ów jako nośników substancji leczniczych przeciwnowotworowych i przeciwwirusowych. Stosowany w dużych dawkach w skojarzonej chemioterapii białaczek busulfan jest dobrą alternatywą dla naświetlania całego organizmu i dlatego też znalazł zastosowanie w leczeniu pediatrycznym. Busulfan wykazuje małą trwałość w środowisku wodnym oraz działanie hepatotoksyczne spowodowane mikrokrystalizacją w naczyniach wątrobowych. Próby zastosowania liposomów lub nanocząstek polimerowych nie powiodły się ze względu na ich bardzo słabą zdolność inkorporacji (poniżej 6% masy) oraz zbyt szybkie uwalnianie. W przeprowadzonym badaniu dla MIL-53(Fe) oraz MIL-100(Fe) zdolność inkorporacji wyniosła odpowiednio 14,3 i 25%. Aktywność terapeutyczna busulfanu inkorporowanego w MIL-100(Fe) została potwierdzona na 3 różnych liniach komórkowych (ludzkiej białaczki T limfocytowej CCRF-CEM, ludzkiego szpiczaka mnogiego – RPMI-8226, ludzkich makrofagach J774) i okazała się porównywalna z podaniem leku w postaci wolnej. Z badania cytotoksyczności pustego MIL-100(Fe), wynika ponadto, że jest on bardzo dobrze tolerowany (IC_{80} > 5000 μg/ml dla J774 i RPMI-8226 oraz IC_{80} ≈ 1000 μg/ml dla CCRF-CEM; IC_{80} – stężenie substancji leczniczej powodujące cytotoksyczność 80% komórek). Zamknięcie busulfanu w porach MOF-ów zapobiegało mikrokrystalizacji w naczyniach wątrobowych [18, 19].

Kliniczne zastosowanie analogów nukleozydów, takich jak np. azydotymidyna albo cydofowir jest limitowane przez ich ograniczoną stabilność w roztworach biologicznych oraz ich hydrofilowy charakter, który powoduje zmniejszoną penetrację. Zdolność inkorporacji trifosforanu azydotymidyny w MIL-100(Fe) wyniosła 21,2%, natomiast w MIL-101_NH_2(Fe) (łącznikiem jest kwas aminotereftalowy – aminoBDC) – 42%, a dla cydofowiru odpowiednio 16,1 i 41,9%. Duża zdolność inkorporacji jest tłumaczona wysokim powinowactwem substancji leczniczych do nośników, szczególnie do jonów metali, które pełnią rolę kwasów Lewisa. Z MIL-100(Fe) uwalnianie substancji leczniczej trwało 5 dni, a z MIL-101_NH_2(Fe) trifosforan azydotymidyny został uwolniony praktycznie natychmiast z powodu ograniczonej stabilności matrycy w środowisku wodnym. Warto zauważyć, że wnikanie do wnętrza komórki trifosforanu azydotymidyny jest utrudnione ze względu na dużą hydrofilowość. Forma niefosforylowana znacznie łatwiej przenika do komórki, lecz procesem limitującym działanie jest wewnątrzkomórkowa fosforylacja prowadząca do otrzymania formy aktywnej. MIL-100(Fe) zawierający trifosforan azydotymidyny poddano badaniu *in vitro* na jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej zakażonych HIV-1-LAI. Stężenie substancji leczniczej powodujące cytotoksyczność 90% komórek IC_{90} = 200 nM dowodzi, że nośnik wnika do komórek i uwalnia w ich wnętrzu formę aktywną substancji leczniczej. Porównując stężenie trifosforanu azydotymidyny w komórkach krwi obwodowej, po podaniu w postaci wolnej zaledwie < 3% przeniknęło do komórek w ciągu 24 godzin, natomiast w postaci MIL-100: 15, 23, 26% odpowiednio w ciągu 2, 6, i 24 godzin [19, 25]. W tabeli 3 przedstawiono zdolność inkorporacji kilku substancji leczniczych dla przykładowych MOF-ów.

Modyfikacja powierzchni nanonośników pozwala na zwiększenie stabilności, zmniejszenie wiązania z białkami, a także uczynienie nośników „niewidzialnymi" („stealth") dla układu fagocytarnego, co zapewnia ochronę przed szybką eliminacją z organizmu, wydłuża czas przebywania w krwiobiegu. W tym celu powierzchnia może zostać pokryta warstwą krzemionki lub polimerów organicznych (np. glikolem polietylenowym, PEG; poliwinylopirolidonem, PVP). Możliwa jest również tzw. terapia celowana polegająca na dostarczaniu substancji leczniczych bezpośrednio do komórek lub tkanek nowotworowych. Do powierzchni nośników są dołączane odpowiednie ligandy lub przeciwciała ukierunkowane na specyficzne elementy budowy komórek nowotworowych (np. białka, receptory). Celem terapii celowanej jest ułatwienie przekraczania barier biologicznych, zwiększenie stężenia substancji leczniczej w obrębie zmiany nowotworowej oraz ograniczenie jej działania ogólnoustrojowego. Możliwość dostarczenia przeciwnowotworowych substancji leczniczych bezpośrednio do komórek nowotworowych, w których ma nastąpić aktywacja leku pozwala na redukcję działań niepożądanych i zwiększenie skuteczności leczenia [2].

Lin i współpracownicy przedstawili nośnik NCP-1 (nanoscale coordination polymer nr 1) zbudowany z jonów terbu (Tb^{3+}) oraz dibursztynianu cisplatyny (DSCP). Nośniki dodatkowo zostały pokryte krzemionką, a następnie dołączono do nich cykliczny peptyd c(RGDfk) celowany na integrynę $\alpha_v\beta_3$ występującą w wielu komórkach nowotworowych. Schemat przedstawiający syntezę NCP-1 oraz jego dalszą modyfikację przedstawiono na rycinie 3. Cytotoksyczność zbadano na ludzkich komórkach nowotworowych jelita grubego HT-29 i zaobserwowano zwiększony wychwyt nośników zawierających ligand [2, 19].

Rosi et al. przedstawili anionowy MOF zbudowany z jonów cynku (Zn^{2+}), adeniny i kwasu p-bifenylodikarboksylowego, nazywany BioMOF-1. Ze względu na anionowy charakter został wykorzystany jako nośnik kationowego leku antyarytmicznego – chlorowodor-

Tabela 3. Zdolność inkorporacji (% wagowy) różnych substancji leczniczych w przykładowych MOF [19]

Table 3. The incorporation ability (% w/w) of various drug substances in exemplary MOFs [19]

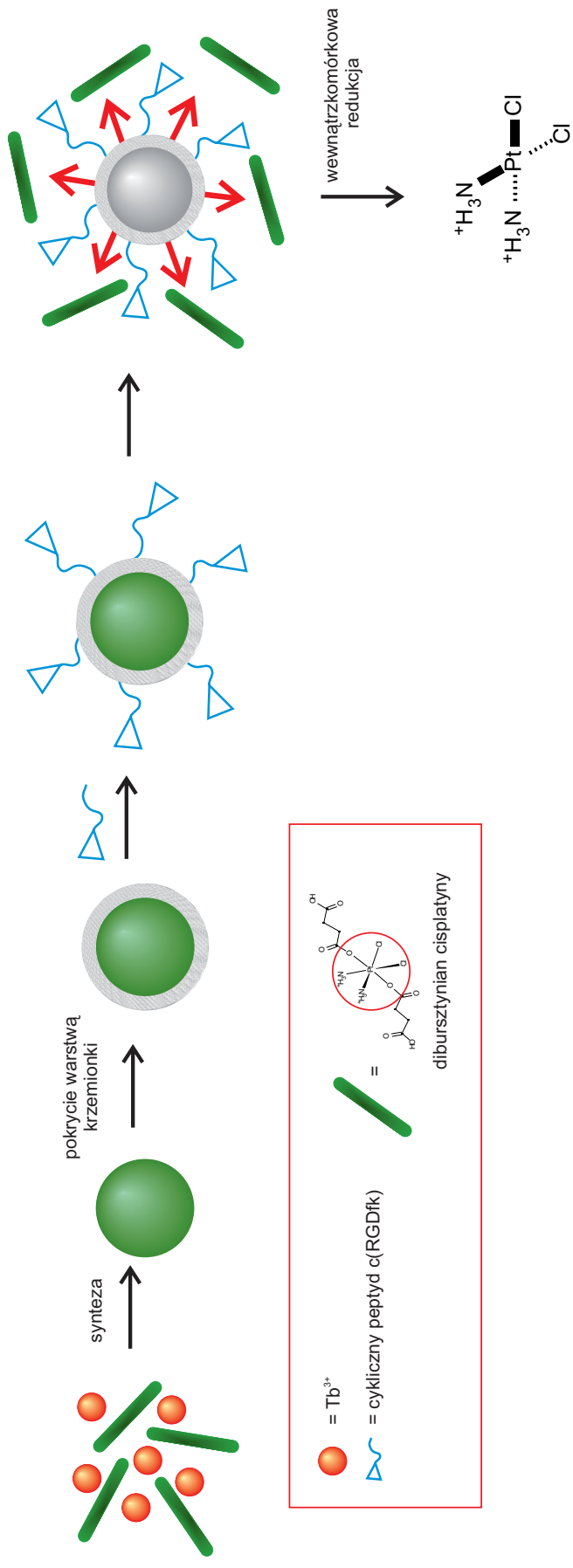
Substancja lecznicza (Drug substance)	BioMOF-1	MIL-100	MIL-101_NH2	MIL-53
Etoksybursztynian cisplatyny (Ethioxysuccinate-cisplatin)			12.8	
Prokainamid (Procainamide)	22			
Busulfan (Busulfan)		25.5		14.3
Azydotymidyny trifosforan (Azidothymidine triphosphate)		21.2	42.0	0.24
Azydotymidyna (Azidothymidine)		6.1		
Cydofowir (Cidofovir)		16.1	41.9	
Doksorubicyna (Doxorubicin)		9.1		
Ibuprofen (Ibuprofen)		33		22
Kofeina (Caffeine)		24.2		23.1
Mocznik (Urea)		69.2		63.5
Benzofenon 4 (Benzophenone-4)		15.2		5
Benzofenon 3 (Benzophenone-3)		1.5		

ku prokainamidu. Zdolność inkorporacji wyniosła 0,22 g/g nośnika. Przeprowadzono badanie uwalniania, które wykazało znacznie lepsze uwalnianie substancji leczniczej w buforze fosforanowym, w którym całkowite uwolnienie nastąpiło po 72 godzinach w porównaniu z wodą, gdzie uwolniło się jedynie 20% substancji leczniczej. Wskazuje to na silne interakcje zachodzące między kationowym prokainamidem i anionową siecią MOF oraz potwierdza mechanizm uwalniania polegający na wymianie kationów z płynami biologicznymi. W praktyce klinicznej terapia prokainamidem jest limitowana przez szybki klirens, co wymaga podawania leku co 3–4 godziny. Z tego względu zastosowanie MOF-ów daje interesującą możliwość uzyskania przedłużonego i kontrolowanego uwalniania prokainamidu [10, 24].

MOF-y jako proleki

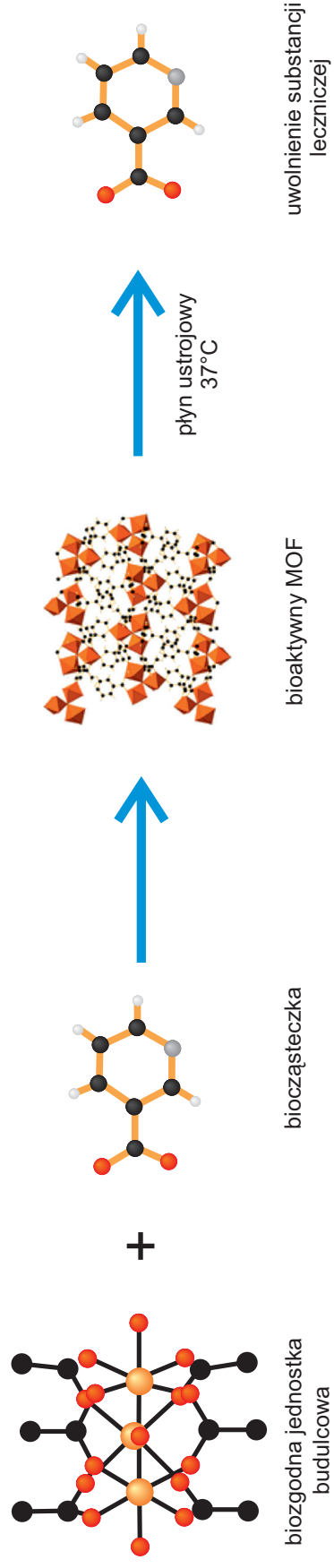
Alternatywą dla umieszczania w porach jest wprowadzenie cząsteczki substancji leczniczej jako elementu stanowiącego frakcję organiczną sieci MOF. Takie nośniki są określane mianem BioMOF. Uwalnianie substancji leczniczej następuje na skutek degradacji nośnika. Taka metoda pozwala na obejście problemów związanych z rozmiarem i objętością porów ograniczających inkorporację substancji leczniczej oraz z ewentualnym toksycznym wpływem linkera [26].

Miller et al. przedstawili nośnik BioMIL-1 bazujący na kwasie nikotynowym i żelazie. Kwas nikotynowy jest substancją endogenną o właściwościach wazodylatacyjnych i hipolipemizujących. Nośnik jest zbudowany z trójwymiarowych struktur (składających się z trzech jednostek $Fe_3N_3O_{13}$) połączonych cząsteczkami kwasu nikotynowego. Budowa BioMIL-1 oraz uwalnianie kwasu nikotynowego zostały przedstawione na rycinie 4. Zawartość kwasu nikotynowego w BioMIL-1 wynosi ok. 71,5% masy. Dla porównania – największą wartość inkorporowanej substancji leczniczej w nośniku otrzymano dla MIL-101(Fe), gdzie zawartość ibuprofenu wyniosła 1,4 g/g nośnika (co stanowi 58% masy). Wiele cząsteczek substancji leczniczych ma grupy kompleksujące (np. grupa karboksylowa, aminowa) pozwalające na zbudowanie nośników typu BioMOF, co stwarza możliwość otrzymywania w pełni biozgodnych systemów dostarczania substancji leczniczych [26, 27].



Ryc. 3. Schemat przedstawiający syntezę NCP-1 oraz jego dalszą modyfikację: pokrycie krzemionką i połączenie z cyklicznym peptydem [2]

Fig. 3. Diagram showing the synthesis of NCP-1 and its further modification: coating with silica and connecting with the cyclic peptide [2]



Ryc. 4. Schemat przedstawiający syntezę BioMOF (BioMIL-1) zbudowanego z bioaktywnego łącznika i jego uwalnianie. Łącznikiem jest kwas nikotynowy [19]

Fig. 4. Diagram showing the synthesis of BioMOF (BioMIL-1) composed of bioactive linker and its release. Nicotinic acid is a linker [19]

MOF-y jako źródło metalu

Innym potencjalnym zastosowaniem BioMOF-ów jest wykorzystanie ich jako rezerwuarów jonów lub soli metali o właściwościach terapeutycznych. Berchel et al. opisali nośnik zbudowany ze srebra i 3-fosfobenzoesanu (3-phosphonobenzoate). Jony srebra z nośnika były uwalniane do roztworu, a następnie wykazały działanie przeciwbakteryjne przeciwko badanym szczepom *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* oraz *Pseudomonas aeruginosa.* Przedłużone uwalnianie jonów o właściwościach przeciwbakteryjnych otwiera perspektywy na stosowanie BioMOF-ów w preparatach o działaniu miejscowym [28].

Drugim metalem o potwierdzonej aktywności przeciwdrobnoustrojowej jest cynk. Biorąc pod uwagę dużą liczbę dotychczas zsyntetyzowanych MOF-ów, w których cynk stanowi frakcję nieorganiczną, wykorzystanie ich właściwości przeciwdrobnoustrojowych może być interesującym kierunkiem badań nad biomedycznym zastosowaniem [29].

MOF-y jako substancje kontrastujące w obrazowaniu biomedycznym

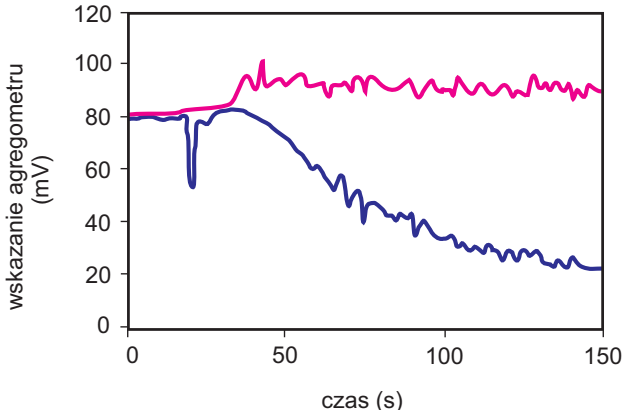
MOF-y mogą być stosowane, jako kontrastowe środki do obrazowania. Poprzez wbudowanie w ich strukturę kationów o właściwościach paramagnetycznych (Gd^{3+}, Mn^{2+}, Fe^{3+}) będzie możliwe użycie ich jako kontrastu w tomografii magnetyczno-rezonansowej (MRI). Lin et al. zsyntetyzowali MOF-y zbudowane z Gd^{3+} i BDC, BTC i BHC (kwas benzenoheksakarboksylowy) jako łączników. Wykazują one lepsze właściwości kontrastujące w porównaniu z popularnie stosowanymi chelatami gadolinu, ponieważ silniej wzmacniają sygnał T_2. Z powodu dużej toksyczności gadolinu zastosowanie kliniczne takich MOF-ów byłoby jednak problematyczne. Znacznie mniej toksyczną alternatywą są MOF-y zawierające jony manganu, np. Mn(BDC) i $Mn_2(BTC)_2$, które wzmacniają sygnał T_1, chociaż wzmocnienie jest słabsze niż w przypadku MOF-ów zawierających Gd^{3+}. Po pokryciu $Mn_2(BTC)_2$ warstwą krzemionki oraz dołączeniu cyklicznego peptydu c(RGDfk) w obrazie MRI i mikroskopii konfokalnej komórek HT-29 obserwowano zwiększony wychwyt tych cząstek. W badaniu *in vivo* zaobserwowano wzmocnienie sygnału T_1 w wątrobie, śledzionie i aorcie [2].

Połączenie zdolności przenoszenia cząsteczek substancji leczniczych i obrazowania w jednym nośniku wskazuje na potencjalne zastosowanie MOF-ów w teranostyce (kombinacja słów terapia oraz diagnostyka) i może dawać możliwość monitorowania substancji leczniczej w czasie rzeczywistym po wprowadzeniu do organizmu. Horcajada et al. zbadali pod względem zdolności obrazowania MIL-88A zawierający nietoksyczny kation Fe^{3+}. Szczurom rasy Wistar została podana dożylnie zawiesina MOF-ów w dawce 220, 44 i 22 mg/kg. W obrazie MRI zaobserwowano wyraźne różnice w intensywności sygnału magnetyczno-rezonansowego w obrazie wątroby i śledziony między szczurami próby kontrolnej i badanej. W ponownym badaniu wykonanym trzy miesiące po iniekcji obrazy MRI w obu grupach były podobne, co wskazuje na tylko tymczasową akumulację, a następnie rozpad i usunięcie nośników z organizmu [18, 19].

Lin et al. przeprowadzili badanie, w którym MIL-101(Fe) został poddany postsyntetycznej modyfikacji poprzez inkorporację kwasu 2-aminotereftalowego (amino-BDC). Grupy aminowe posłużyły do związania fluorofora Br-BODIPY. Dalsza modyfikacja polegała na wprowadzeniu do nośnika etoksybursztynianu cisplatyny (proleku cisplatyny). MOF-y zostały pokryte krzemionką w celu zwiększenia stabilności, dzięki czemu czas połowicznego rozpadu (w buforze fosforanowym i temp. 37°C) zwiększył się do 14 godzin w porównaniu z 1,2 godziny dla nośników niestabilizowanych krzemionką. Następnie został dołączony do nich peptyd c(RGDfk). Skuteczność potwierdzono w badaniu na ludzkich komórkach nowotworowych jelita grubego HT-29. Cytotoksyczność cisplatyny podawanej w MOF-ach była podobna do podania substancji leczniczej w postaci wolnej (IC_{50} = 21 μM dla nośników niepokrytych, IC_{50} = 20 μM dla cisplatyny i IC_{50} = 21 μM dla nośników pokrytych krzemionką; IC_{50} – stężenie substancji leczniczej powodujące cytotoksyczność 50% komórek). Za pomocą mikroskopii konfokalnej oceniano skuteczność nośnika jako środka kontrastującego. Fluorescencja była obserwowana w przypadku komórek HT-29 inkubowanych razem z nośnikiem, natomiast nie występowała w grupie kontrolnej (inkubowanej bez nośnika). Zaobserwowano, że barwnik był powoli uwalniany z nośnika po przeniknięciu do komórki, a siła sygnału fluorescencyjnego jest zależna od dawki. Ponieważ barwnik Br-BODIPY jest kowalencyjnie związany z amino-BDC poprzez wiązanie aminowe, jego uwolnienie jest wynikiem degradacji matrycy i dowodzi również uwolnieniu cisplatyny. Badanie kontrolne barwnika niezwiązanego z nośnikiem nie wykazało fluorescencji, co tłumaczy się brakiem zdolności barwnika do przechodzenia przez błonę komórkową i wskazuje, że MIL-101(Fe) jest skutecznym nośnikiem kontrastowego środka optycznego w warunkach *in vitro* [8, 23, 28].

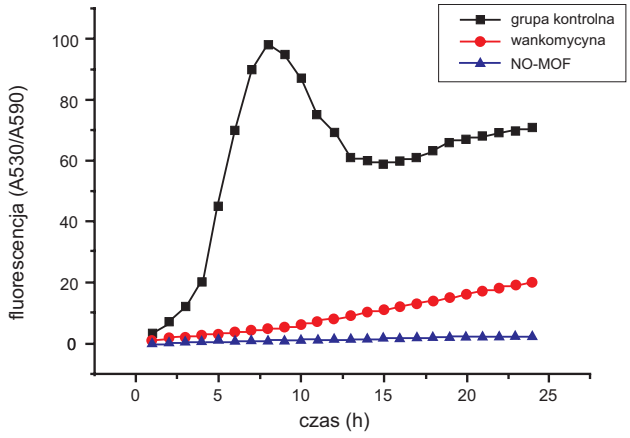
Adsorpcja gazów

Ze względu na zdolności adsorpcyjne MOF-y stały się tematem wielu prac badawczych dotyczących możliwości magazynowania i dostarczania do gazów. Duże znaczenie fizjologiczne, a także terapeutyczne ma



Ryc. 5. Wykres przedstawia przeciwpłytkową aktywność NO uwalnianego z HKUST-1. NO całkowicie zahamował agregację płytek w osoczu bogatopłytkowym po wystawieniu na działanie kolagenu jako czynnika aktywującego proces krzepnięcia. Niebieska linia przedstawia odpowiedź dla MOF niezawierającego NO, natomiast linia różowa dla MOF zawierającego NO [19]

Fig. 5. The graph presents the antiplatelet activity of NO delivered from HKUST-1. NO completely inhibited platelet aggregation when platelet rich human plasma was exposed to collagen as an agent activating the coagulation process. The blue line represents the answer to the NO-free MOFs, while the pink line to NO-loaded MOFs [19]



Ryc. 6. Wykres przedstawia przeciwbakteryjną aktywność NO uwalnianego z MOF wobec metycylinoopornego szczepu *S. aureus*. Działanie bakteriobójcze MOF zawierającego NO było znacząco wyższe w porównaniu ze standardem wankomycyny oraz próby kontrolnej. Kolonizację mierzono metodą fluorescencyjną [19]

Fig. 6. The graph presents the antibacterial activity of NO delivered from the MOF against methicillin-resistant strains of *S. aureus*. The bactericidal effect of NO-loaded MOFs was significantly higher compared to the vancomycin standard and to the control. The bacterial colonization was measured using a fluorescence technique [19]

podtlenek azotu (NO). Ponieważ wysoka reaktywność cząstki i krótki czas połowicznego rozpadu utrudnia dostarczanie NO do organów docelowych, pożądane jest podanie gazu związanego z nośnikiem. Prowadzono badania, w których próbowano wykorzystać jako nośniki materiały zbudowane z polimerów, krzemionki lub zeolitów. W wyniku zastosowania tych materiałów dochodziło jednak do powstawania cytotoksycznych i prozapalnych produktów.

Zainteresowanie zastosowaniem MOF-ów wynika z ich dużych zdolności adsorpcyjnych oraz z możliwości modelowania interakcji między nośnikiem a NO, mających znaczenie dla kontrolowania procesu uwalniania, poprzez dobór nośnika o odpowiedniej budowie chemicznej. Magazynowanie NO w MOF-ach odbywa się głównie poprzez wiązanie w odsłoniętych miejscach koordynacyjnych metali, które wymagają wcześniejszej aktywacji. Ze względu na różnorodność budowy chemicznej wiele MOF-ów zostało zbadanych zarówno pod względem zdolności adsorpcyjnych, jak i uwalniania NO. Opisany przez Xiao et al. pierwszy badany MOF HKUST-1 ($Cu_3(BTC)_2$) wykazał słabą zdolność adsorpcji (3 mmol/g nośnika) oraz restrykcyjne warunki ciśnienia i temperatury. Grupa McKinlay et al. przedstawiła CPO-27-Co i CPO-27-Ni, w których adsorpcja NO była znacznie wyższa i wyniosła 8 mmol/g nośnika w temperaturze pokojowej, a następnie całkowita ilość NO została uwolniona. W kolejnych próbach badano MOF-y rodziny MIL zawierające nietoksyczne jony żelaza, takie jak MIL-88, MIL-100 i MIL-101, których zdolności adsorpcyjne i uwalniania również są określane jako dobre [19, 26].

Wykorzystanie egzogennego NO koncentruje się głównie na trzech obszarach: działaniu przeciwpłytkowym, wazodylatacyjnym oraz przeciwbakteryjnym. W zależności od pożądanego działania są potrzebne różne dawki NO. Do eksperymentu badającego działanie przeciwpłytkowe użyto HKUST-1 jako nośnika NO. Stwierdzono, że nawet małe stężenie całkowicie hamuje agregację płytek w osoczu bogatopłytkowym (PRP – platelet rich plasma) wystawionym na działanie kolagenu jako czynnika aktywującego agregację. Próba kontrolna z wykorzystaniem pustego nośnika wykazała, że on sam nie wywiera żadnego wpływu na agregację [19]. Wyniki badania przedstawiono na ryc. 5.

Do drugiego testu sprawdzającego działanie wazodylatacyjne wykorzystano CPO-27-Ni charakteryzujący się znacznie większym przepływem NO z nośnika w porównaniu z HKUST-1. Eksperyment przeprowadzono techniką organ-bath na świńskich tętnicach wieńcowych. Nośnik w postaci peletek (5 mg) umiejscowiono w odległości 2 mm w 10 ml roztworu. Zaobserwowano natychmiastową relaksację naczyń, desorpcja gazu trwała ok. 10 min, a efekt relaksacji naczyń utrzymał się poniżej 1 h. W niektórych przypadkach peletki wyciągnięto z roztworu po 10 minutach – obserwowano stopniowo zmniejszającą się relaksację naczyń. Podczas równoległej próby kontrolnej z użyciem tych samych MOF-ów niezawierających NO nie zaobserwowano działania wazodylatacyjnego ani wydobywania się bąbelków gazu z MOF-ów. Powyższe doświadczenie pokazało, że dostarczanie NO w postaci MOF-ów jest interesującym kierunkiem badań [19].

Trzecie badanie wykonano w celu zbadania aktywności przeciwbakteryjnych NO umieszczonego w MOF. W przypadku przerwania ciągłości skóry produkcja NO jest naturalnym mechanizmem obronnym organizmu przed infekcją bakteryjną. W badaniu potwierdzono aktywność przeciwbakteryjną MOF-ów zawierających NO wobec metycylinoopornych szczepów *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* oraz *Clostridium difficile*. Na rycinie 6 przedstawiono wpływ na wzrost kolonii bakterii metycylinoopornego szczepu *S. aureus* na działanie wankomycyny, NO dostarczanego z MOF oraz w grupie kontrolnej [19].

Podsumowanie

MOF-y są wyjątkową klasą materiałów porowatych, a z ich biomedycznym zastosowaniem są wiązane duże nadzieje. Strukturalna i chemiczna różnorodność, łatwa synteza, duża zdolność inkorporacji oraz możliwość połączenia w jednym nośniku substancji leczniczej i obrazującej to niewątpliwe zalety wyróżniające je spośród dotąd poznanych nanonośników. Przedstawione w niniejszej pracy badania *in vitro* i *in vivo* nie wykazały toksycznego działania MOF-ów ani produktów ich rozpadu. Główną zaletą wydaje się możliwość zbudowania nośnika z endogennych składników lub wprowadzenia cząsteczki substancji leczniczej jako łącznika oraz zastosowanie MOF-ów w teranostyce. Konieczne są jednak dalsze badania, aby móc wykorzystać MOF-y do szerszych zastosowań biomedycznych. Niewątpliwie kolejnym istotnym krokiem w rozwoju tych cząstek będzie ocena toksyczności oraz potwierdzenie ich użyteczności w farmakokinetycznych badaniach *in vivo*. Ważną kwestią jest kontrola rozmiaru MOF-ów. Po pierwsze ze względu na wymaganą wielkość cząstek < 200 nm przy podaniu dożylnym, dootrzewnowym, podskórnym, donosowym itd., aby uniknąć zatorów i uszkodzenia tkanek, ale także, aby móc produkować stabilne i powtarzalne formulacje. Istotnym aspektem jest modyfikacja powierzchni nośników, mimo że dotychczasowe próby modyfikacji wydają się obiecujące, jednak ostateczna stabilność, celowane działanie, właściwości bioadhezyjne oraz unikanie wychwytu przez układ fagocytarny wymagają potwierdzenia w warunkach fizjologicznych. Podobnie jak dokładne zbadanie mechanizmu degradacji matrycy i kinetyki uwalniania substancji leczniczej. Istnieje ponadto ogromna potrzeba poszukiwania nośników substancji leczniczych, które rozwiążą problem słabej rozpuszczalności, ograniczonej biodostępności, zbyt szybkiego klirensu oraz działań niepożądanych wynikających z konieczności stosowania dużych dawek, a tym samym poprawią efekt terapeutyczny.

Aktualna wiedza na temat MOF-ów jest wciąż na początkowym etapie, dlatego jest konieczne prowadzenie dalszych badań. Liczne zalety MOF-ów sprawiają, że prace nad nimi intensywnie się rozwijają, a dotychczasowe obiecujące wyniki badań stwarzają perspektywę ich praktycznego biomedycznego wykorzystania.

Słownik skrótów i nazw używanych w tekście

BBC – kwas 4,4',4''-benzeno-1,3,5-triylotris(benzeno-4,1-diyl)tribenzoesowy
amino-BDC - kwas 2-aminotereftalowy
BDC – kwas tereftalowy, kwas benzenodikarboksylowy
BHC – kwas benzenoheksakarboksylowy
BPDC – kwas p-bifenylodikarboksylowy
BTB – kwas 1,3,5-tri(4-karboksyfenylo)benzenowy
BTC – kwas 1,3,5-benzenotrikarboksylowy
BTE – kwas 4,4',4''-benzeno-1,3,5-triylotris(etyn-2,1-diylo)tribenzoesowy
CP – coordination polymers
CPO – Coordination Polymer of Oslo
DHTP – kwas 2,5-dihydroksytereftalowy
DMF – N,N-dimetyloformamid
HKUST – Hong-Kong University of Science and Technology
IRMOF – isoreticular metal-organic framework
MeIM – 2-metyloimidazol
MIL – Materials of Institut Lavoisier
MOF – metal-organic framework
NCP – nanoscale coordination polymer
NMOF – nanoMOF
PCP – porous coordination polymer
PRP – osocze bogatopłytkowe (platelet rich plasma)
T^2DC – kwas tieno[3,2-b]tiofene-2,5-dikarboksylowy
UMCM – University of Michigan Crystalline Material
ZIF – Zeolitic Imidazolate Framework

Piśmiennictwo

[1] **Kitagawa S., Uemura K.:** Dynamic porous properties of coordination polymers inspired by hydrogen bonds. Chem. Soc. Rev. 2005, 34(2), 109–119.
[2] **Della Rocca J., Liu D., Lin W.:** Nanoscale metal-organic frameworks for biomedical imaging and drug delivery. Acc. Chem. Res. 2011, 44(10), 957–968.
[3] **Batten S.R., Champness N.R., Chen X., Garcia-Martinez J., Kitagawa S., Öhrström L., O'Keeffe M., Paik Suh M., Reedijk J.:** Terminology of metal-organic frameworks and coordination polymers (IUPAC Recommendations 2013). Pure Appl. Chem. 2013, 85(8), 1715–1724.
[4] **Batten S.R., Champness N.R., Chen X., Garcia-Martinez J., Kitagawa S., Öhrström L., O'Keeffe M., Paik Suh M., Reedijk J.:** Coordination polymers, metal-organic frameworks and the need for terminology guidelines. CrystEngComm 2012, 14(9), 3001–3004.
[5] **Yaghi O.M., Li G., Li H.:** Selective binding and removal of guests in a microporous metal-organic framework. Nature 1995, 378(6558), 703–706.

[6] **Rosi N.L., Eddaoudi M., Kim J., O'Keeffe M., Yaghi O.M.:** Advances in the chemistry of metal-organic frameworks. CrystEngComm 2002, 4(68), 401–404.
[7] **Chae H.K., Siberio-Pérez D.Y., Kim J., Go Y., Eddaoudi M., Matzger A.J., O'Keeffe M., Yaghi O.M.:** A route to high surface area, porosity and inclusion of large molecules in crystals. Nature 2004, 427(6974), 523–527.
[8] **Furukawa H., Ko N., Go Y.B., Aratani N., Choi S.B., Choi E., Yazaydin A.Ö., Snurr R.Q., O'Keeffe M., Kim J., Yaghi O.M.**: Ultrahigh porosity in metal-organic frameworks. Science 2010, 329(5990), 424–428.
[9] **Yang L., Ravindran P., Vajeeston P., Tilset M.:** Ab initio investigations on the crystal structure, formation enthalpy, electronic structure, chemical bonding, and optical properties of experimentally synthesized isoreticular metal-organic framework-10 and its analogues: M-IRMOF-10 (M= Zn, Cd, Be, Mg, Ca, Sr and Ba). RSC Advances 2012, 2(4), 1618–1631.
[10] **Huxford R.C., Della Rocca J., Lin W.:** Metal-organic frameworks as potential drug carriers. Curr. Opin Chem. Biol. 2010, 14(2), 262–268.
[11] **Koh K., Wong-Foy A.G., Matzger A.J.:** Coordination copolymerization mediated by $Zn_4O(CO_2R)_6$ metal clusters: a balancing act between statistics and geometry. J. Am. Chem. Soc. 2010, 132(42), 15005–15010.
[12] **Guerrero V.V., Yoo Y., McCarthy M.C., Jeong H.:** HKUST-1 membranes on porous supports using secondary growth. J. Mater. Chem. 2010, 20(19), 3938–3943.
[13] **Wee L.H., Lohe M.R., Janssens N., Kaskel S., Martens J.A.:** Fine tuning of the metal–organic framework $Cu_3(BTC)_2$ HKUST-1 crystal size in the 100 nm to 5 micron range. J. Mater. Chem. 2012, 22(27), 13742–13746.
[14] **Dietzel P.D., Besikiotis V., Blom R.:** Application of metal-organic frameworks with coordinatively unsaturated metal sites in storage and separation of methane and carbon dioxide. J. Mater. Chem. 2009, 19(39), 7362–7370.
[15] **Pan Y., Liu Y., Zeng G., Zhao L., Lai Z.**: Rapid synthesis of zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8) nanocrystals in an aqueous system. Chem. Commun. 2011, 47(7), 2071–2073.
[16] **Latroche M., Surblé S., Serre C., Mellot-Draznieks C., Llewellyn P.L., Lee J., Chang J., Jhung S.H., Férey G.**: Hydrogen Storage in the Giant-Pore Metal-Organic Frameworks MIL-100 and MIL-101. Angewandte Chemie International Edition 2006, 45(48), 8227–8231.
[17] **Xuan W., Zhu C., Liu Y., Cui Y.:** Mesoporous metal-organic framework materials. Chem. Soc. Rev. 2012, 41(5), 1677–1695.
[18] **Horcajada P., Chalati T., Serre C., Gillet B., Sebrie C., Baati T., Eubank J., Heurtaux D., Clayette P., Kreuz C., Chang J., Hwang Y.K., Marsaud V., Bories P., Cynober L., Gil S., Férey G., Couvreur P., Gref R.**: Porous metal-organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging. Nature Materials 2010, 9(2), 172–178.
[19] **Horcajada P., Gref R., Baati T., Allan P.K., Maurin G., Couvreur P., Férey G., Morris R.E., Serre C.:** Metal-organic frameworks in biomedicine. Chem. Rev. 2011, 112(2), 1232–1268.
[20] **Jiang D., Burrows A.D., Edler K.J.:** Size-controlled synthesis of MIL-101 (Cr) nanoparticles with enhanced selectivity for CO_2 over N_2. CrystEngComm 2011, 13(23), 6916–6919.
[21] **Koh K., Wong-Foy A.G., Matzger A.J.:** A porous coordination copolymer with over 5000 m^2/g BET surface area. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131(12), 4184–4185.
[22] **Hu Y., Kazemian H., Rohani S., Huang Y., Song Y.:** *In situ* high pressure study of ZIF-8 by FTIR spectroscopy. Chem. Commun. 2011, 47(47), 12694–12696.
[23] **Rieter W.J., Pott K.M., Taylor K.M., Lin W.:** Nanoscale coordination polymers for platinum-based anticancer drug delivery. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130(35), 11584–11585.
[24] **An J., Geib S.J., Rosi N.L.**: Cation-triggered drug release from a porous zinc-adeninate metal-organic framework. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131(24), 8376–8377.
[25] **Keskin S., Kýzýlel S.:** Biomedical applications of metal organic frameworks. Ind. Eng. Chem. Res. 2011, 50(4), 1799–1812.
[26] **McKinlay A.C., Morris R.E., Horcajada P., Férey G., Gref R., Couvreur P., Serre C.:** BioMOFs: metal-organic frameworks for biological and medical applications. Angewandte Chemie International Edition 2010, 49(36), 6260–6266.
[27] **Miller S.R., Heurtaux D., Baati T., Horcajada P., Grenčche J., Serre C.:** Biodegradable therapeutic MOFs for the delivery of bioactive molecules. Chem. Commun. 2010, 46(25), 4526–4528.
[28] **Berchel M., Le Gall T., Denis C., Le Hir S., Quentel F., Elléouet C., Montier T., Rueff J., Salaün J., Haelters J., Hix G.B., Lehn P., Jaffrčs P.**: A silver-based metal-organic framework material as a 'reservoir' of bactericidal metal ions. New J. Chem. 2011, 35(5), 1000–1003.
[29] **Tamames-Tabar C., Imbuluzqueta E., Guillou N., Serre C., Miller S.R., Elkaďm E., Horcajada P., Blanco-Pieto M.J.:** A Zn azelate MOF: combining antibacterial effect. CrystEngComm 2015, 17(2), 456–462.
[30] **Taylor-Pashow K.M., Rocca J.D., Xie Z., Tran S., Lin W.**: Postsynthetic modifications of iron-carboxylate nanoscale metal-organic frameworks for imaging and drug delivery. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131(40), 14261–14263.

Adres do korespondencji:
Gabriela Wyszogrodzka
Katedra Technologii Postaci Leku i Biofarmacji
UJCM
ul. Medyczna 9
30-688 Kraków
e-mail: gabi.wyszogrodzka@gmail.com

Konflikt interesów: nie występuje

Praca wpłynęła do Redakcji: 10.06.2015 r.

Po recenzji: 27.08.2015 r.
Zaakceptowano do druku: 30.09.2015 r.

Received: 10.06.2015
Revised: 27.08.2015
Accepted: 30.09.2015