

Bio-MOFs: Metall-organische Gerüste für biologische und medizinische Anwendungen

Alistair C. McKinlay, Russell E. Morris,* Patricia Horcajada, Gérard Férey, Ruxandra Gref, Patrick Couvreur und Christian Serre*

Metall-organische Gerüste · Stickstoffmonoxid ·

Theranostik · Wirkstofftransport

Metall-organische Gerüste bieten als eine Klasse von hochgradig porösen Materialien vielfältige Möglichkeiten für biologische und medizinische Anwendungen. Durch die große Bandbreite an chemischen Zusammensetzungen sind toxikologisch zulässige Rezepturen realisierbar, und durch die hohe Funktionalität der MOFs eröffnen sich Anwendungsmöglichkeiten in Bildgebungsverfahren und als Transporter für therapeutische Wirkstoffe. Die Herausforderungen auf diesem Gebiet bestehen nicht nur in der Entwicklung von neuen Feststoffen, sondern auch in der Verbesserung der Rezeptur und der Verarbeitung der Materialien. Hierzu gehören auch die Feineinstellung der Morphologie der Gerüste und die Modifizierung ihrer Oberflächen im Hinblick auf die angestrebten Anwendungen.

hervorragenden Eignung zur Gasspeicherung und ihrer Trenneigenschaften Beachtung gefunden. In diesem Kurzaufsatzz diskutieren wir die grundlegenden Konzepte und das Potenzial von MOFs für biologische Anwendungen – ein Gebiet, dessen detaillierte Untersuchung gerade erst begonnen hat.

Wie man sich gut vorstellen kann, sind die Anforderungen bei biologischen Anwendungen, insbesondere bei medizinischen In-vivo-Anwendungen, deutlich höher als bei anderen kommerziellen Verwendungen. Die behördliche Zulassung für therapeutische und diagnostische Anwendungen bei Mensch und Tier erfordert einen hohen Aufwand, aber aufgrund der Bandbreite der Eigenschaften von MOFs werden schon jetzt große Hoffnungen auf diese Materialklasse gesetzt. Zu den entscheidenden Merkmalen zählen in diesem Zusammenhang die Toxikologie und Stabilität, die Wirksamkeit sowie die Leichtigkeit und Reproduzierbarkeit der Herstellung.

1. Einleitung

Metall-organische Gerüste (MOFs) gehören zu den bemerkenswertesten Entwicklungen der Nanotechnologie in den letzten zehn Jahren.^[1] Bestehend aus Metallen (oder Metalclustern, -ketten oder -schichten), die durch organische Verbindungseinheiten verknüpft werden, zählen die MOFs mit Porengrößen zwischen 0.4 und 6 nm zu den Materialien mit den höchsten Porositäten überhaupt. Dies ist ideal für Anwendungen wie Aufnahme, Lagerung und/oder Transport von Molekülen.^[2] MOFs haben insbesondere wegen ihrer

2. Toxikologie und Stabilität von MOFs in biologischen Systemen

Jede neue Materialklasse wirft unvermeidlich Bedenken bezüglich der Toxikologie auf. Da MOFs nun mit sehr verschiedenen chemischen Zusammensetzungen zur Verfügung stehen, könnten viele von ihnen für medizinische Anwendungen zulässig sein. (Abbildung 1). Die Ergebnisse aus toxikologischen In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen (z. B. an Eisencarboxylaten) sind bislang außerordentlich vielversprechend. Bei Ratten war nach der hochdosierten intravenösen Gabe (bis 220 mg kg⁻¹) von drei verschiedenen Eisen-carboxylat-MOFs (MIL-88A, MIL-88B_4CH₃ und MIL-100; wegen der Namen siehe Lit. [3]) mit verschiedenen Strukturen und organischen Verbindungseinheiten auf der Basis von

[*] A. C. McKinlay, Prof. R. E. Morris
EaStChem School of Chemistry, University of St Andrews
Purdie Building, St Andrews, KY16 9ST (Großbritannien)
Fax: (+44) 1334-463-808
E-Mail: rem1@st-and.ac.uk
Dr. P. Horcajada, Prof. G. Férey, Dr. C. Serre
Institut Lavoisier, UMR CNRS 8180
Université de Versailles St Quentin en Yvelines
45 avenue des Etats-Unis, 78035 Versailles (Frankreich)
Fax: (+33) 1-3925-4452
E-Mail: serre@chimie.uvsq.fr
Dr. R. Gref, Prof. P. Couvreur
Faculté de Pharmacie (CNRS 8612)
Université Paris-Sud, 92296 Châtenay-Malabry (Frankreich),
3CNRS 2301, 91190 Gif-sur-Yvette (Frankreich) und CNRS8081,
Université PARIS-Sud 91405 Orsay (Frankreich)

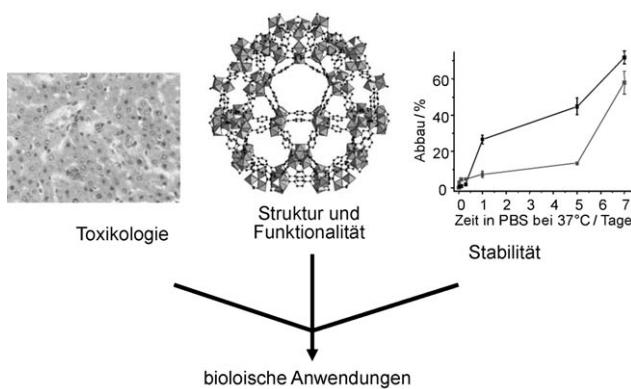


Abbildung 1. Die Struktur und Funktionalität der MOFs, gepaart mit einem akzeptablen toxikologischen und Abbauprofil bieten vielversprechende Möglichkeiten für biologische Anwendungen.

endogenen oder exogenen hydrophilen/hydrophoben aliphatischen/aromatischen Substanzen weder eine Toxizität noch eine schädigende Wirkung nach akuter oder subakuter Exposition zu beobachten.^[4] Hier soll angemerkt werden, dass Verbindungen mit derselben chemischen Zusammensetzung wie diese MOFs bereits als verschreibungspflichtige Medikamente zugelassen worden sind: Eisentummarat, das dieselbe chemische Zusammensetzung wie MIL-88A aufweist, ist zum Beispiel ein Eisenpräparat zur oralen Aufnahme.^[5]

Ein anderer Punkt, der in Diskussionen hinsichtlich der Anwendungsmöglichkeiten von MOFs immer wieder auftaucht, ist deren Stabilität. Es wird oft behauptet, dass die mangelnde Stabilität einer Verwendung im Wege stehen könnte. Diese Bedenken gehen wahrscheinlich auf die relativ geringe Hydrolysestabilität von einigen länger bekannten MOFs (wie MOF-5) zurück.^[6] Für medizinische Anwendungen ist ein gewisses Maß an chemischer Instabilität jedoch wünschenswert, um eine Anreicherung im Körper zu vermeiden. So lange die MOFs lange genug stabil bleiben, um ihre Funktion zu erfüllen, können sie hinterher im Körper abgebaut werden, und die Abbauprodukte können dann ausgeschieden werden. Neuere Untersuchungen zur Stabilität von M-CPO-27 oder MIL-100 unter simulierten (z.B. phosphatgepufferte Salzlösung, PBS) und realen physiologischen Bedingungen (z.B. Rinderserumalbumin, BSA) zeigen, dass sich die Feststoffe nicht einfach auflösen, sondern über Tage,

Wochen oder sogar noch länger in biologischen Systemen beständig sein können.^[7] In Abhängigkeit von der Kristallstruktur, der Zusammensetzung, der Partikelgröße und der Rezeptur kann die Zeitspanne des MOF-Abbaus unter simulierten physiologischen Bedingungen von einigen Tagen bis hin zu drei Wochen eingestellt werden.^[4,8] Außerdem deuten erste In-vivo-Experimente darauf hin, dass Eisen-carboxylat-MOFs biologisch abbaubar sind, wobei das Eisen vom Organismus verwertet und die organische Verbindungseinheit relativ leicht ausgeschieden wird.

In welchen Teilgebieten von Biologie und Medizin könnten nun die MOFs eine Rolle spielen, falls sie sowohl ein geeignetes toxikologisches Profil als auch eine ausreichende Stabilität aufweisen?

3. MOFs als Nanoverkapseler

Angesichts ihrer hochgradig porösen Struktur könnte eine mögliche biomedizinische Anwendung der MOFs die Nanoverkapselung und kontrollierte Freisetzung sein. Für den Transport von therapeutischen Wirkstoffen ist oftmals ein System erforderlich, das die richtige Wirkstoffkonzentration am Wirkungsort sicherstellt, die Wirksamkeit erhöht und die Toxizität weitestmöglich vermindert oder auch die Halbwertszeit erhöht, indem der vorzeitige biologische Abbau des Wirkstoffs verhindert wird. Bisher wurden zumeist Polymere und gemischte Systeme verwendet, um Wirkstoffe kontrolliert freizusetzen.^[9] Kürzlich wurden alternative anorganische Transporter wie mesoporöses Siliciumdioxid und Zeolith vorgeschlagen.^[10] Beide Varianten, ob organisch oder anorganisch, haben jedoch wesentliche Nachteile, zum Beispiel eine geringe Kapazität bei der Wirkstoffeinlagerung und/oder eine zu schnelle Freisetzung (oft als „Explosionseffekt“ bezeichnet). Kürzlich wurde die Verwendung von porösen MOFs als Wirkstofftransporter als ein Weg zur Lösung dieser beiden Probleme vorgeschlagen.^[11] In Modelluntersuchungen mit Ibuprofen zeigten die MOFs eine außerordentlich hohe Kapazität (bis zu 1.4 Gramm des Wirkstoffs werden pro Gramm porösem Feststoff eingelagert) und sehr lange Freisetzungsräume (bis zu drei Wochen in simulierter Körperflüssigkeit). Dieser Ansatz wurde nun auf MOF-Nanopartikel (Nano-MOFs) ausgedehnt, die intravenös verabreicht werden können (Abbildung 2). Diese Nano-MOFs, die



Russell Morris promovierte an der University of Oxford in Chemie und arbeitete dann als Postdoktorand an der University of California in Santa Barbara. 1995 kehrte er nach Großbritannien an die University of St Andrews zurück, wo er nun Professor der Chemie ist. Seine Forschungsinteressen umfassen die Synthese, Charakterisierung und Anwendung von porösen Feststoffen. Zu den Höhepunkten seiner Forschung zählen die Erfindung der Ionothermal Synthese, die Entwicklung der chiralen Induktion bei porösen Feststoffen und der Einsatz von porösen Materialien als Gasspeicher für medizinische Anwendungen.



Christian Serre erhielt seinen Ingenieursabschluss an der École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de Paris. 1999 promovierte er auf dem Gebiet der anorganischen Chemie. Nach einem Postdoktorat in den USA trat er 2001 eine CNRS-Forschungsstelle in der Gruppe für poröse Feststoffe in Versailles an. Seit 2009 ist er Forschungsdirektor. Zu seinen Schwerpunktthemen gehören die Synthese und Strukturbestimmung sowie Anwendungen von porösen Hybridfeststoffen.

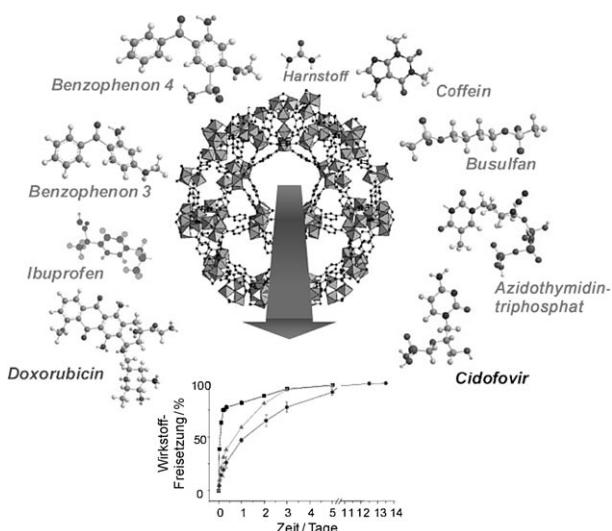


Abbildung 2. MOFs können eine Reihe von molekularen Wirkstoffen unterschiedlicher Größe und Struktur aufnehmen und dann über mehrere Tage langsam wieder freisetzen. Freisetzungskurven für Cidofovir (oben), Azidothymidintriphosphat (Mitte) und Doxorubicin (unten) sind gezeigt.

aus nichttoxischen und biologisch abbaubaren porösen Eisen-carboxylaten bestehen, sind für die Verkapselung und kontrollierte Freisetzung zahlreicher molekularer Therapeutika geeignet, einschließlich anspruchsvoller Antitumor- und Antiretroviren-Wirkstoffe wie Busulfan, Cidofovir und Azidothymidintriphosphat, sowie auch für Kosmetika. Aufgrund der außergewöhnlich hohen Wirkstoffkapazität (bis 42 Gew.-%) und der verlängerten Freisetzungzeiträume (zwischen 3 und 14 Tagen) sowie der Vermeidung von Explosionseffekten stellen die Nano-MOFs sehr vielversprechende neue Wirkstofftransporter dar. Das mesoporöse Eisen(III)-trimesat MIL-100 nimmt zum Beispiel 5- bis 60mal mehr Busulfan auf als das beste verfügbare Polymer- oder Liposom-Nanosystem und 20mal mehr Azidothymidintriphosphat als der beste bekannte Transporter.

Kürzlich sind noch weitere Beispiele für MOF-Wirkstofftransportsysteme veröffentlicht worden. Es wurde gezeigt, dass ein kationisches Zink-Adeninat-MOF den kationischen Wirkstoff Procainamid (22 Gew.-%) adsorbiert und transportiert und nach drei Tagen unter simulierten biologischen Bedingungen in PBS wieder freigesetzt.^[12] Eine Vorstufe des Wirkstoffs Cisplatin, Ethoxysuccinato-Cisplatin, wurde von dem Siliciumdioxid-bedeckten Eisenterephthalat MIL-101 transportiert (12.8 Gew.-%, Freisetzung binnen drei Tagen unter physiologischen Bedingungen in PBS).^[13]

Aus diesen Ergebnissen wird deutlich, dass die MOFs ein großes Anwendungspotenzial im Wirkstofftransport haben und viele interessante Eigenschaften aufweisen, die für die Verkapselung und kontrollierte Freisetzung von Wirkstoffen relevant sind: 1) Es steht eine große Zahl an porösen MOFs zur Verfügung, die aus nichttoxischen Metallen (Fe, Zn, Ca, Mg etc.) und Carbonsäuren oder Phosphonsäuren mit geringer Toxizität aufgebaut sind. 2) Die meisten MOFs sind in wässrigen Medien biologisch abbaubar, zumindest bis zu einem gewissen Grad. 3) Die Mikroumgebung ihres Innen-

raums ist variabel (hydrophil/hydrophob), sodass eine große Vielfalt an Wirkstoffmolekülen mit verschiedenen Strukturen aufgenommen werden kann. 4) Schließlich sind MOFs sehr vielseitig: Es sollte möglich sein, den Wirkstofftransport durch Einstellung der Wirt-Gast-Wechselwirkungen zu modulieren, indem verschiedene polare und unpolare funktionelle Gruppen in den organischen Teil der MOFs eingeführt werden, und/oder indem Strukturänderungen vorgenommen werden (bezüglich Verknüpfungsmuster, Porengröße, Flexibilität), um die Diffusion durch den porösen Feststoff zu steuern.

MOFs sind auch hinsichtlich Aufnahme, Lagerung, Trennung und Transport von Gasen sehr interessant. Dies trifft auch auf biologisch und medizinisch wirksame Gase zu. Es erscheint paradox, dass Gase wie NO und CO, die wir als extrem toxisch einstufen, für Säugetiere gleichzeitig lebensnotwendig sind – allerdings in den richtigen Mengen. Stickstoffmonoxid (NO) ist das bekannteste dieser Gase. Die Entdeckung seiner Funktion im Herz-Kreislauf-System wurde mit dem Nobelpreis für Medizin gewürdigt und führte zu einem Aufschwung der Forschung auf dem Gebiet der NO-Biologie und -Chemie.^[14] NO ist ein außergewöhnlich wichtiges biologisches Signalmolekül, und seine Einlagerung und Freisetzung durch ein Transportermaterial sind für viele antibakterielle, antithrombotische und Wundheilungsanwendungen in vitro und in vivo von großem Interesse.^[15–17] Aufgrund der physikalischen und chemischen Eigenschaften von NO lassen sich durch seine Freisetzung aus einem Material lokale (und nicht systemische) Wirkungen hervorrufen, was den Vorteil hat, dass unerwünschte Nebenwirkungen verringert werden. In der jüngeren Vergangenheit sind Materialien wie Polymere,^[18,19] funktionalisierte Siliciumdioxid-Nanopartikel^[20] und Zeolithe^[21,22] verwendet worden, um NO in sehr unterschiedlichen Mengen und für unterschiedliche Zwecke zu transportieren. Leider haben viele der verwendeten NO-Quellen den Nachteil, dass sie karzinogene oder entzündungsfördernde Nebenprodukte erzeugen, wodurch ihre Anwendbarkeit eingeschränkt wird.^[23]

MOFs haben in diesem Bereich vor allem deshalb Aufmerksamkeit erregt, weil sie eine hohe Speicherkapazität aufweisen und weil die Wechselwirkungen zwischen dem Gas und der Gerüststruktur durch Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung der MOFs gut gesteuert werden können. M-CPO-27, ein MOF mit Wabenstruktur, zeigt zum Beispiel ein außergewöhnliches Verhalten im gesamten Adsorptions-Lagerungs-Transport-Zyklus (Abbildung 3). Dieses Material transportiert eine erhebliche Menge an reinem NO, was wichtig ist, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden. Ein derart erzeugter NO-Fluss war in einem Versuch in der Lage, Schweinearterien zu erweitern (Abbildung 3c).^[24] Durch das Kupfertrimesat HKUST-1 wird in vergleichbarer Zeit und unter ähnlichen Bedingungen dagegen fast 7000mal weniger NO freigesetzt. Der NO-Fluss aus diesem MOF erwies sich auch bei Antithrombose-Anwendungen als sehr vielversprechend (Abbildung 3b).^[25,26] Zwischen diesen beiden Extremen zeigen andere NO-transportierende MOFs eine Bandbreite von Kapazitäten, sodass der gewünschte NO-Transport und -Fluss durch die Auswahl eines verfügbaren MOF-Systems eingestellt werden können. In

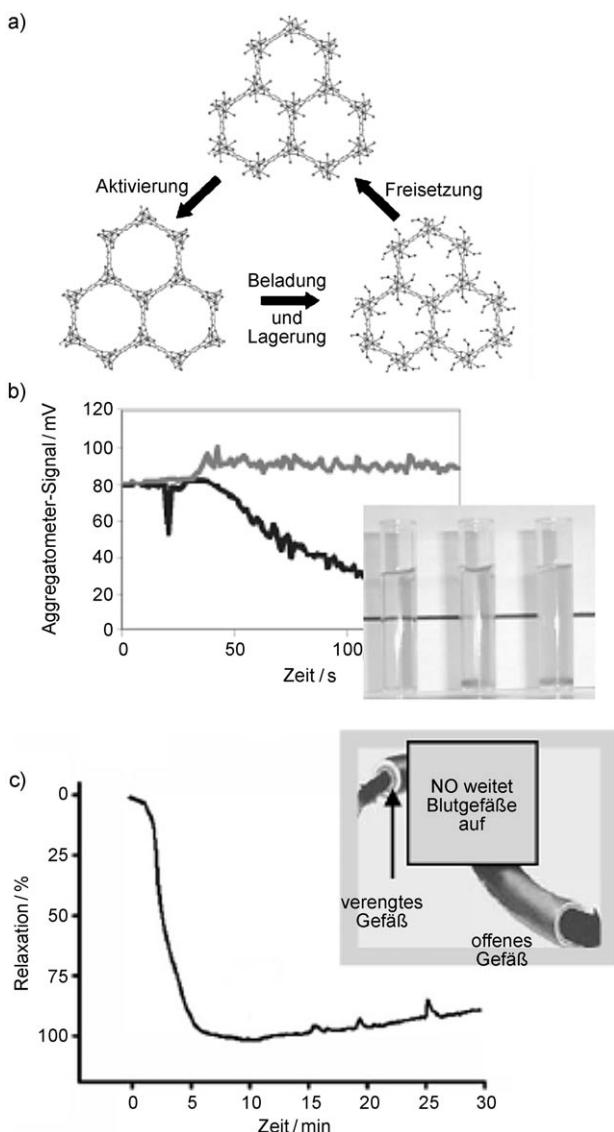


Abbildung 3. a) MOFs zeigen über den gesamten Adsorptions-Lagerungs-Transport-Zyklus ein außergewöhnliches Verhalten als Speicher für biologisch wirksame Gase. Von MOFs freigesetztes NO war gegen die Thrombozytenaggregation in menschlichem Blut (b) und bei der Aufweitung von Schweinearterien (c) wirksam.

neueren Veröffentlichungen wurde über Materialien berichtet, die ausschließlich NO adsorbieren,^[27] und andere können dahingehend funktionalisiert werden, dass ihre Freisetzungseigenschaften verbessert werden.^[28]

4. Biologisch wirksame MOFs

MOFs, die therapeutische Moleküle verkaufen können, lassen auf verschiedene Anwendungen hoffen. In diesen Fällen ist das MOF eine biologisch verträgliche Spezies. MOFs können aber auch aus endogenen Bestandteilen hergestellt werden, sodass sie besser toleriert werden sollten als MOFs, die aus nichtbiologischen Materialien bestehen. Dieser Ansatz funktioniert besonders gut für endogene organische Verbindungseinheiten, namentlich für jene auf Amino-

säurebasis (zum Beispiel Zink-MOFs mit Phenylalanin- und Tyrosin-Derivaten),^[29] und exogene polytope Liganden mit therapeutischer Wirksamkeit.

Auf der Grundlage dieses Konzepts könnte eine neue Klasse von biologisch wirksamen Materialien entwickelt werden. Bisher wurden poröse Materialien mit Wirkstoffen beladen, indem sie in einer Lösung des Wirkstoffs getränkt wurden. Bei diesem Vorgang spielen Porosität und Wechselwirkungen eine sehr wichtige Rolle. Die Effizienz des Wirkstofftransports im physiologischen Medium hängt mit Porengröße und -volumen des Feststoffs, den Wirt-Gast-Wechselwirkungen und dem Abbau des Feststoffs zusammen. Wird das MOF im Körper abgebaut, so wird auch die organische Verbindungseinheit freigesetzt, was zusätzliche Bedenken hinsichtlich der Toxizität aufwirft. Um solche unerwünschten Wirkungen zu vermeiden, wird bei einem anderen Ansatz der molekulare Wirkstoff direkt als organischer Baustein in die MOF-Struktur eingeführt (Abbildung 4). Hierbei sind keine Poren erforderlich, und die Freisetzung des Wirkstoffmoleküls wird ausschließlich durch den Abbau des Feststoffs herbeigeführt, ohne dass Nebenwirkungen durch die Freisetzung eines nichtaktiven Liganden auftreten. Das kleinporige Eisen(II/III)-nicotinat Bio-MIL1 und $Fe_2^{III}Fe_{1-x}^{III}Fe_x^{II}O_{1-y}(OH)_y[O_2CC_5H_4N]_x[O_2CCH_3]$ ($x \approx 0.15$) veranschaulichen dieses Konzept mit der Freisetzung von Nicotinsäure und Eisen in simulierter Körperflüssigkeit innerhalb von wenigen Stunden (Abbildung 4).^[30] Da die meisten Wirkstoffe komplexierende Gruppen wie Carboxylate, Phosphate, Amine und/oder Heterocyclen aufweisen, hat diese Methode das Potenzial für die Entwicklung von vollständig biokompatiblen Wirkstoff-Transportsystemen.

Ein Seitenstück zu MOFs mit biologisch wirksamen organischen Verbindungseinheiten stellen MOFs mit einem wirksamen Metall dar. In letzter Zeit konzentrierten sich umfassende Forschungsarbeiten auf die Entwicklung von neuen Kontrastmitteln für die Magnetresonanztomographie (MRT). Zunächst wurde über ein Nano-MOF auf Gd^{III} -Basis berichtet, da Gd^{III} hochgradig paramagnetisch ist (eine Voraussetzung für gute MRT-Kontrastmittel).^[31-33] Dieses Gd^{III} -Nano-MOF zeigte eine um mehrere Größenordnungen höhere Relaxivität als andere MRT-Kontrastmittel auf Gd^{III} -Basis. Allerdings könnte die Toxizität des Gd^{III} -Nano-MOFs eine klinische Verwendung ausschließen. Ein Nano-MOF auf

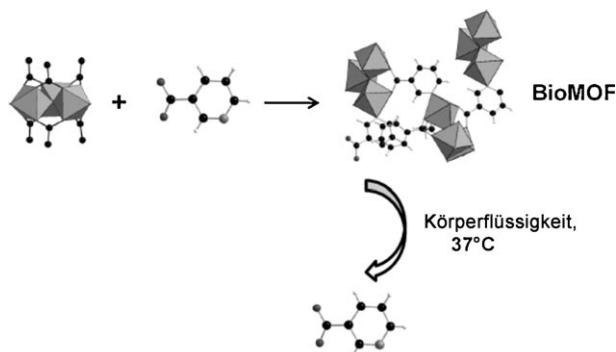


Abbildung 4. Ein Bio-MOF (Bio-MIL1) mit Nicotinsäure als biologisch wirksamem Verbindungsmolekül. Das MOF setzt das Verbindungsmolekül innerhalb weniger Stunden in simulierter Körperflüssigkeit frei.

Mn^{II}-Basis ist möglicherweise akzeptabler, denn Mn^{II} ist weitaus weniger toxisch als Gd^{III}.^[34] Obwohl nur eine mäßige Relaxivität beobachtet wurde, könnte eine ortspezifische Bildgebung möglich sein, wenn die Nano-MOFs mit einem Siliciumdioxid-Mantel versehen werden, um den Austritt von Metallionen vor Erreichen des Zielorts zu vermeiden.

Wenn man in MOFs biologische Wirksamkeit und Bildgebung vereint, ergibt sich die hochinteressante Möglichkeit der Theranostik. Hierbei wird der Wirkstofftransport durch MOFs, die mithilfe von Bildgebungsverfahren visualisiert werden können, im Körper verfolgt. Beispielsweise kann die Oberfläche von nanoskaligem Eisenterephthalat MIL-101 nach der Synthese modifiziert werden, wenn verknüpfende Aminoterephthalatgruppen verwendet werden. Das MOF wurde anschließend mit einem Wirkstoff gegen Krebs (12.8 Gew.-%) und einem Fluorophor (5.6–11.6 %) beladen, um optische Bildgebung und Krebstherapie in einer In-vitro-Studie zu kombinieren. Die Nanopartikel mussten jedoch mit Siliciumdioxid umhüllt werden, um die Stabilität des MOFs zu erhöhen und die Wirkstoff/Fluorophor-Freisetzung zu beschränken.^[13] (Der Fluorophor wird nach der Freisetzung aktiv, während er durch Fe^{III} gelöscht wird.)

Ein besserer Ansatz für theranostische Anwendungen nutzt Nanopartikel aus nichttoxischen porösen Eisen(III)-carboxylaten, die sehr aussichtsreiche Relaxivitäten und außergewöhnlich hohe Kapazitäten aufweisen und den kontrollierten Transport von anspruchsvollen zytotoxischen Wirkstoffen oder Kosmetika ermöglichen. Diese Nanopartikel, die nicht nur nichttoxische paramagnetische Eisentrimere in ihrer porösen Struktur enthalten, sondern auch größere Mengen an koordinierten und freien Wassermolekülen, zeigten Relaxivitäten bis $r_2 = 50 \text{ s}^{-1} \text{ mm}^{-1}$ (bei 9.4 T), was für die Verwendung in vivo als ausreichend betrachtet wird (Abbildung 5).^[4] In allen Fällen, wie auch immer die Zusammensetzung der Ln-, Mn- oder Fe-Carboxylat-MOFs sein mag, sind die hohen Relaxivitäten wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die an die Lewis-sauren Metallzentren gebundenen Wassermoleküle ihre Protonen mit den freien Wassermolekülen in den Poren austauschen. Dieses Phänomen ist von vielen MOFs her bekannt.

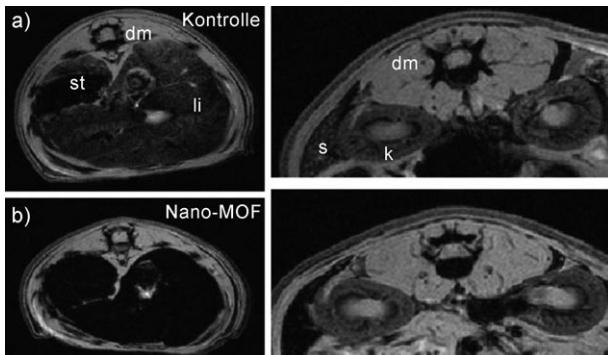


Abbildung 5. Mithilfe einer Gradientenechosequenz erhaltene Magnetresonanztomogramme nach der Verabreichung von Eisen-MOFs an Ratten: a) Vergleichspopulation; b) Ratten, denen 220 mg kg^{-1} in den Bereich der Leber (links) oder der Milz (rechts) injiziert wurde (dm: Rückenmuskel; k: Nieren, li: Leber; s: Milz; st: Magen). Ergebnisse von Dr. B. Gillet und Dr. C. Sebries (Gif sur Yvette, Frankreich).

5. Herstellung und Rezeptur

Ein Aspekt, der bisher noch nicht ausreichend untersucht worden ist, ist die Entwicklung von Rezepturen für MOFs, die für biologische Anwendungen geeignet sind. Für jeden der verschiedenen denkbaren Verabreichungswege von MOFs (oral, intravenös, intranasal, kutan und andere) würde allerdings jeweils eine gesonderte Rezeptur benötigt. Die Partikelgröße ist ein wesentlicher Punkt, und das nicht nur bei Verabreichungsarten, bei denen kleine Nanopartikel erforderlich sind, um Gewebedurchdringungen zu vermeiden (intravenös, intraperitoneal, subkutan, intranasal und intraokular), sondern auch für die Herstellung von stabilen und reproduzierbaren Rezepturen (Pflaster, Granulat, Tabletten usw.). Bei der Verabreichung von Nano-MOFs müssen besondere Anforderungen erfüllt sein, um Embolien zu vermeiden, zum Beispiel eine geringe und homogene Partikelgröße ($< 200 \text{ nm}$) und sehr stabile Suspensionen in wässrigem Medium (ohne Aggregation oder Bodensatz). Erste Untersuchungen haben gezeigt, dass für die Herstellung von MOF-Nanopartikeln keine außergewöhnlichen Synthesemethoden erforderlich sind. Mithilfe von inversen Emulsionen^[31,33,34] und mikrowellengestützten^[4,35] Solvothermalverfahren wurden MOF-Nanopartikel in geeigneter Größe und mit einer Größenverteilung erhalten (Abbildung 6).

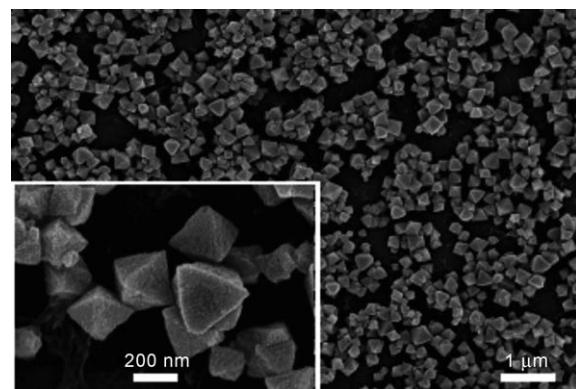


Abbildung 6. Nanopartikel des mesoporösen Eisenaminoterephthalats MIL-101, erhalten durch mikrowellenunterstützte Hydrothermsynthese.

Die Partikelstabilität und/oder Aggregation in Lösung ist an dieser Stelle ein kritischer Punkt, denn die Bildung von großen Aggregaten nach einer In-vivo-Injektion könnte zu Embolien führen. In jüngster Zeit wurden schon verschiedene stabile Suspensionen von MOF-Nanopartikeln entwickelt,^[36–38] und auch wenn auf diesem wichtigen Gebiet noch einiges an Forschungsarbeit zu leisten ist, sind die Ergebnisse hinsichtlich einer zukünftigen biomedizinischen Anwendung von Nano-MOFs sehr vielversprechend.

5.1. Oberflächenmodifizierung

Ein weiterer interessanter Aspekt bei Nanopartikeln ist die Modifizierung der Oberfläche mit organischen Molekü-

len. Dadurch könnten die Suspensionen der Nano-MOFs weiter stabilisiert und „Tarn“-Eigenschaften geschaffen werden. Darüber hinaus würde abgesichert werden, dass die Nano-MOFs den Wirkungsort erreichen und/oder dass die Bioadhäsion gelingt.

Für biologische Anwendungen kann die Oberfläche von Eisencarboxylat-Nano-MOFs durch die Ummantelung mit dem hydrophilen Polymer Poly(ethylenglycol) (PEG)^[4] verändert werden, um die Wechselwirkung mit biologischen Medien zu steuern und um die Verweilzeit im Blut von einigen Minuten auf mehrere Stunden zu verlängern. So wurde ein PEG-Gehalt bis 17 Gew.-% erreicht, der über den Werten liegt, die gemäß Lit. [39] für „Tarn“-Eigenschaften erforderlich sind. In ähnlicher Weise kann die Oberfläche der Nanopartikel, entweder während oder nach der Synthese, auch mit den amphiphilen Polysacchariden Dextran-Fluorescein-Biotin oder Chitosan funktionalisiert werden, um die Ansteuerung, die In-vitro-Bildgebung und/oder die Bioadhäsion zu verbessern.^[4] Mit derselben Methode können Siliciumdioxid-ummanteltes Manganterephthalat oder -trimesat mit dem Fluoreszenzfarbstoff Rhodamin und dem cyclischen Penta-peptid c(RGDfK) ($\alpha_v\beta_3$ -Integrin; Überproduktion in vielen angiogenen Krebserkrankungen) für die In-vitro-Bildgebung und eine gezielte Wirkstoff-Freisetzung modifiziert werden.^[34]

Schließlich ist noch das Ppropfen auf die Oberfläche ein weiteres Mittel, um Bildgebungselemente einzuführen. Dies wurde zum Beispiel durch die Bedeckung der Oberfläche von Siliciumdioxid-ummantelten Nano-MOFs mit einem Tb-Komplex und Dipicolinsäure erreicht.^[32] In einem anderen Fall wurden Nanopartikel des Eisenterephthalats MIL-101 mit Siliciumdioxid überzogen. Die Partikeloberflächen wurden dann mit 1,3,5,7-Tetramethyl-4,4-difluor-8-brommethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen für die In-vitro-Bildgebung oder mit der Cisplatin-Vorstufe Ethoxysuccinato-Cisplatin weiter funktionalisiert.^[13]

5.2. Komposite

Kompositmaterialien, die durch Vermengung von zwei nicht mischbaren Materialien gebildet werden, sind ebenfalls von Interesse. MOFs für biomedizinische Anwendungen können also auch durch ein entsprechendes Gemisch mit organischen oder anorganischen Materialien, zum Beispiel Polymere oder Siliciumdioxid, realisiert werden. Dies geschieht entweder durch Dispergieren der MOF-Partikel in der Matrix oder durch die Herstellung von Kern-Schale-Kompositen, indem die MOF-Partikel mit einem oder mehreren Materialien überzogen werden.

Als Beispiel für den ersten Ansatz wurde das Kupfertrimesat-MOF HKUST-1 in ein makroporöses hydrophiles Polymer (PolyHIPE; ein poröses Polymer aus einer Emulsion mit großer innerer Phase) eingeführt.^[40] Eine Präparation als Salbe erwies sich als besonders erfolgreich, um Gase unter Verwendung von Zeolithen auf die menschliche Haut zu bringen. Über die Eigenschaften der Salbe kann die verabreichte Gasmenge variiert werden. Damit wird deutlich, dass die Rezeptur eine wichtige Rolle für den Erfolg eines Wirk-

stoff-Transportmaterials spielen kann.^[22] Bei einem anderen Ansatz wurden die MOF-Nanopartikel mit einem Polyvinylpyrrolidon-Polymer und einer Siliciumdioxid-Schale ummantelt, um einen schnellen Abbau zu vermeiden und Nebenwirkungen durch toxische Metalle zu minimieren.^[13,32,34]

6. Zusammenfassung und Ausblick

Angesichts der Tatsache, dass es schon bewährte anorganische, polymere und gemischte Materialien für den Wirkstofftransport gibt, stellt sich die Frage, weshalb MOFs für derartige Anwendungen besonders attraktiv sein sollten. Zum ersten sind MOFs eine einzigartige Klasse von porösen Hybridfeststoffen mit einer großen Bandbreite an Zusammensetzungen und Strukturen sowie einstellbaren Porengrößen und -volumina. Aufgrund ihrer außerordentlich hohen Porosität können MOFs sehr große Mengen biologisch aktiver Moleküle, einschließlich Gase und Wirkstoffe gegen Krebs, einlagern. Die Kapazität der MOFs übersteigt diejenige bekannter Nanotransporter bei Weitem. Gepaart mit der hervorragenden Funktionalität der MOFs (in Form von Metallzentren oder funktionellen Gruppen in den organischen Verbindungseinheiten) bietet sich die Chance, die Wechselwirkungen mit Gastmolekülen genauer zu steuern, als das in den meisten anderen Systemen der Fall ist. Somit kann nicht nur die Kapazität, sondern auch die Freisetzung in die Umgebung effektiver gestaltet werden. Außerdem stellt die Tatsache, dass MOFs normalerweise hochgradig kristallin sind, einen deutlichen Vorteil dar, wenn es um die Charakterisierung der Materialien geht, sodass die Eigenschaften besser maßgeschneidert werden können.

In ersten präklinischen Tests erwiesen sich einige MOFs als nicht toxisch, und ihre Abbaubarkeit unter physiologischen Bedingungen in vitro wurde als geeignet eingestuft. Ein wesentlicher Vorteil der MOFs besteht auch in der Möglichkeit, einen Wirkstoff direkt als organische Verbindungseinheit oder ein biologisch wirksames Metall als anorganischen Teil des MOFs einzuführen. Bio-Nano-MOFs, die sich für Bildgebungsverfahren eignen, kommen außerdem für theranostische Anwendungen in Betracht.

Auf dem noch jungen Forschungsgebiet hat man sich bislang auf den Einsatz von ausgewählten MOFs in einigen wenigen Anwendungen konzentriert. Angesichts der Vielzahl bekannter MOFs und möglicher biologischer Anwendungen bietet sich aber ein weit größeres Betätigungsgebiet. Außerdem stellen sich noch zahlreiche Aufgaben bei der praktischen Umsetzung: 1) Die Einstellung der MOF-Partikelgröße ist entscheidend für die Herstellung stabiler Rezepturen, die für die verschiedenen Verabreichungswege geeignet sind. Außerdem muss vollständig verstanden sein, wie die Aggregation von Nanopartikeln in Lösung verhindert werden kann. 2) Ein wichtiger Punkt sind auch reaktive Gruppen auf der Partikeloberfläche (z.B. Metalle, Gegenionen, nichtkoordinierende Komplexfunktionen, funktionelle Gruppen der organischen Verbindungseinheiten). Durch Modifizierungen könnte es möglich sein, die Stabilität zu verbessern und zusätzliche interessante Funktionen wie „Tarnung“, Ansteuern der Wirkungsorte, Detektion und/oder Bioadhäsion zu er-

möglichen. 3) Für Anwendungen *in vivo* muss bekannt sein, wie die MOF-Nanopartikel natürliche Schranken überwinden. 4) Da sich ausgewählte Eisencarboxylate in ersten Toxizitätsuntersuchungen als harmlos erwiesen haben, sollten weitere MOF-Zusammensetzungen untersucht und die Abbaumechanismen *in vivo* bestimmt werden. 5) Für die praktische Anwendung ist es erforderlich, stabile Rezepturen zu entwickeln, die den Anforderungen einer bestimmten Verabreichungsweise genügen. Eine Möglichkeit bestünde in der Entwicklung von Kompositen aus MOFs und organischen oder anorganischen Komponenten, die zum Beispiel für Salben geeignet sind.

Selbst wenn es bis zu biomedizinischen Anwendungen noch ein weiter Weg ist, zeigen die Ergebnisse doch, dass MOFs gegenüber herkömmlichen bioorganischen oder anorganischen Systemen einige erhebliche Vorteile aufweisen. Angesichts der großen Zahl an molekularen Wirkstoffen, die zwar entwickelt worden sind, aber aufgrund mangelnder Bioverfügbarkeit noch nicht praktisch eingesetzt werden können, wird das starke Interesse an MOFs für biologische Anwendungen verständlich.

R.E.M. dankt dem GEMI Fund und E.P.S.R.C für die finanzielle Unterstützung. R.E.M. ist Träger des Royal Society Wolfson Merit Award. P.H. und C.S. danken der EU für die Unterstützung über ERC-2007-209241-BioMOF und den Wissenschaftlern, die an diesem Projekt gearbeitet haben.

Eingegangen am 5. Januar 2010

Online veröffentlicht am 22. Juli 2010

Übersetzt von Katrin Harder, Birkenstein

- [1] a) G. Férey, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 191–214; b) zum Thema Metall-organische Gerüste: *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1201.
- [2] R. E. Morris, P. S. Wheatley, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5044–5059; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4966–4981.
- [3] Viele MOFs tragen Namen wie MIL-88, MIL-101 oder M-CPO-27, die Aufschluss über den ersten Syntheseort – zum Beispiel steht MIL für „Material from Institut Lavoisier“ – und den topologischen Aufbau des Materials geben. Verschiedene Namen weisen auf unterschiedliche Formen von Poren und Hohlräumen und oft auch auf unterschiedliche chemische Zusammensetzungen hin. Die im Text erwähnten Verbindungen enthalten Fumarat, Tetramethylterephthalat oder Benzol-1,3,5-tricarboxylat als organische Verbindungseinheiten.
- [4] P. Horcajada, T. Chalati, C. Serre, B. Gillet, C. Sebrie, T. Baati, J. F. Eubank, E. Heurtaux, P. Clayette, C. Kreuz, J.-S. Chang, Y. K. Hwang, V. Marsaud, P.-N. Bories, L. Cynober, S. Gil, G. Férey, P. Couvreur, R. Gref, *Nat. Mater.* **2010**, *9*, 172–178.
- [5] Eisenfumarat wird von Pharmics, Inc. (<http://www.pharmics.com/>) unter dem Handelsnamen Ferrets als Eisenergänzungspräparat verkauft.
- [6] J. J. Low, A. I. Benin, P. Jakubczak, J. F. Abrahamian, S. A. Fahem, R. R. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15834–15842.
- [7] N. J. Hinks, A. C. McKinlay, B. Xiao, P. S. Wheatley, R. E. Morris, *Microporous Mesoporous Mater.* **2010**, *129*, 330–334.
- [8] P. Horcajada, C. Serre, G. Maurin, N. A. Ramsahye, F. Balas, M. Vallet-Regi, F. Taulelle, G. Férey, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6774–6780.
- [9] D. Peer, J. M. Karp, S. Hong, O. C. Farokhzad, R. Margalit, R. Langer, *Nat. Nanotechnol.* **2007**, *2*, 751–760.
- [10] M. Manzano, M. Colilla, M. Vallet-Regi, *Expert Opin. Drug Delivery* **2009**, *6*, 1383–1400.
- [11] P. Horcajada, C. Serre, M. Vallet-Regi, M. Sebban, F. Taulelle, G. Férey, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6120–6124; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5974–5978.
- [12] J. An, S. J. Geib, N. L. Rosi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8376–8377.
- [13] K. M. L. Taylor-Pashow, J. D. Rocca, Z. Xie, S. Tran, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14261–14263.
- [14] S. Moncada, R. M. J. Palmer, E. A. Higgs, *Pharmacol. Rev.* **1991**, *43*, 109–142.
- [15] S. Fox, T. S. Wilkinson, P. S. Wheatley, B. Xiao, R. E. Morris, A. Sutherland, A. J. Simpson, P. G. Barlow, A. R. Butler, I. L. Megson, A. G. Rossi, *Acta Biomater.* **2010**, *6*, 1515–1521.
- [16] H. F. Zhu, B. Ka, F. Murad, *World J. Surg.* **2007**, *31*, 624–631.
- [17] M. R. Miller, I. L. Megson, *Br. J. Pharmacol.* **2007**, *151*, 305–321.
- [18] P. G. Parzuchowski, M. C. Frost, M. E. Meyerhoff, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12182–12191.
- [19] F. DeRosa, M. R. Kibbe, S. F. Najjar, M. L. Citro, L. K. Keefer, J. A. Hrabie, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3786–3787.
- [20] J. H. Shin, M. H. Schoenfisch, *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 239–249.
- [21] P. S. Wheatley, A. R. Butler, M. S. Crane, S. Fox, B. Xiao, A. G. Rossi, I. L. Megson, R. E. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 502–509.
- [22] M. Mowbray, X. J. Tan, P. S. Wheatley, R. E. Morris, R. B. Weller, *J. Invest. Dermatol.* **2008**, *128*, 352–360.
- [23] K. D. Kröncke, C. V. Suschek, *J. Invest. Dermatol.* **2008**, *128*, 258–259.
- [24] A. C. McKinlay, B. Xiao, D. S. Wragg, P. S. Wheatley, I. L. Megson, R. E. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10440–10444.
- [25] B. Xiao, P. S. Wheatley, X. B. Zhao, A. J. Fletcher, S. Fox, A. G. Rossi, I. L. Megson, S. Bordiga, L. Regli, K. M. Thomas, R. E. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1203–1209.
- [26] S. Bordiga, L. Regli, F. Bonino, E. Groppo, C. Lamberti, B. Xiao, P. S. Wheatley, R. E. Morris, A. Zecchina, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, *9*, 2676–2685.
- [27] B. Xiao, P. J. Byrne, P. S. Wheatley, D. S. Wragg, X. B. Zhao, A. J. Fletcher, K. M. Thomas, L. Peters, J. S. O. Evans, J. E. Warren, W. Z. Zhou, R. E. Morris, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 289–294.
- [28] M. J. Ingleton, R. Heck, J. A. Gould, M. J. Rosseinsky, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 9986–9988.
- [29] Y. Xie, Z. Yu, X. Huang, Z. Wang, L. Niu, M. Teng, J. Li, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9399–9405.
- [30] S. R. Miller, D. Heurtaux, T. Baati, P. Horcajada, J.-M. Grenèche, C. Serre, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4526–4528.
- [31] W. J. Rieter, K. M. L. Taylor, H. An, W. Lin, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9024–9025.
- [32] W. J. Rieter, K. M. L. Taylor, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9852–9853.
- [33] K. M. L. Taylor, A. Jin, W. Lin, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7836–7839; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7722–7725.
- [34] K. M. L. Taylor, W. J. Rieter, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14358–14359.
- [35] S. H. Jhung, J.-H. Lee, J. W. Yoon, C. Serre, G. Férey, J.-S. Chang, *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 121–124.
- [36] P. Horcajada, C. Serre, D. Grossi, C. Boissière, S. Perruchas, C. Sanchez, G. Férey, *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 1931–1935.
- [37] H. Bux, F. Liang, Y. Li, J. Cravillon, M. Wiebcke, J. Caro, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16000–16001.
- [38] A. Demessence, P. Horcajada, C. Serre, C. Boissière, D. Grossi, C. Sanchez, G. Férey, *Chem. Commun.* **2009**, 7149–7151.
- [39] R. Gref, A. Domb, P. Quellec, T. Blunk, R. H. Müller, J. M. Verbavatz, R. Langer, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1995**, *16*, 215–233.
- [40] M. G. Schwab, I. Senkovska, M. Rose, M. Koch, L. Pahnke, G. Jonschker, S. Kaskel, *Adv. Eng. Mater.* **2008**, *10*, 1151–1155.