

Polymerization
Quarterly, 2024
Volume 14, Number 1
Pages 21-30
ISSN: 2252-0449

A Review on Covalent Organic Frameworks and their Application in Drug Delivery

Samin Hosseinpour and Seyed Morteza Naghib*

Department of New Technologies, Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran

Received: 12 February 2023, Accepted: 18 July 2023

Abstract

Today, cancer is the second leading cause of death worldwide. Covalent Organic Frameworks (COFs) are new emerging 2D or 3D porous nanomaterials that have attracted tremendous attention. These materials are composed of light elements including carbon, boron, and hydrogen, which are connected with strong covalent bonds. Due to their low density, high surface area, intrinsic porosity, suitable crystallinity, and high thermal stability, these materials have become a suitable candidate for many applications such as sensors, drug delivery, separation, catalysts, and adsorption. Due to their porosity and high loading capacity, COFs has the ability to encapsulate various types of therapeutic agents. These materials can modify with different functional groups to achieve targeted drug delivery and increase biocompatibility. Also, their metal-free nature has caused COFs to have a good perspective in drug delivery applications and have shown low cytotoxicity in in-vitro studies. In this review, different types of COFs and a number of studies conducted on these nanomaterials for drug delivery applications have been reviewed. In the last part, the upcoming challenges in this area have been discussed.

Key Words

covalent organic framework,
2D material,
cancer therapy,
polymer,
drug delivery

(*) To whom correspondence should be addressed.
E-mail: naghib@iust.ac.ir

مروری بر چارچوب‌های کووالانسی آلی و کاربرد آن‌ها در دارورسانی

ثمین حسین پور، سید مرتضی نقیب*

تهران، دانشگاه علم و صنعت ایران، دانشکده فناوری‌های نوین

دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۲۳، پذیرش: ۱۴۰۲/۴/۲۷

امروزه سرطان، دومین عامل مرگ‌ومیر در سرتاسر جهان است. چارچوب‌های کووالانسی آلی (COF) گونه‌ای از مواد نوظهور هستند که در دسته نانومواد دوبعدی یا سه‌بعدی متخلخل، توجه ویژه‌ای را به خود جلب کرده‌اند. این مواد از عناصر سبک مانند کربن، بور و نیتروژن تشکیل می‌شوند که با پیوندهای کووالانسی قوی به یکدیگر متصل شده‌اند. این چارچوب‌ها به دلیل چگالی کم، سطح ویژه و تخلخل ذاتی زیاد، بلورینگی مناسب و پایداری گرمایی زیادی که دارند به گزینه مناسبی برای کاربردهایی چون حسگرها، کاتالیزورها، برجذب، جداسازی و دارورسانی تبدیل شده‌اند. این دسته از مواد با توجه به تخلخل و ظرفیت بارگذاری زیاد آن‌ها، قابلیت کپسول‌کردن انواع مختلفی از عامل‌های درمانی را درون خود دارند. قابلیت عامل‌دارشدن COFها با گروه‌های عاملی، دستیابی به دارورسانی هدفمند و افزایش زیست‌سازگاری را امکان‌پذیر ساخته است. همچنین، ماهیت عاری از فلز این نانوساختارهای پلیمری سبب شده است تا چشم‌انداز مناسبی در کاربردهای دارورسانی داشته باشند. COFها در مطالعات برون‌تنی، سمیت سلولی کمی نشان داده‌اند. در این مقاله، ابتدا انواع چارچوب‌های کووالانسی آلی و سپس تعدادی از مطالعات انجام‌شده درباره این دسته از مواد برای کاربردهای دارورسانی مرور شده است. در بخش آخر نیز به چالش‌های پیش رو در این حوزه پرداخته شده است.

چکیده



ثمین حسین پور



سیدمرتضی نقیب

واژگان کلیدی

چارچوب کووالانسی آلی،
ماده دوبعدی،
درمان سرطان،
پلیمر،
دارورسانی

مقدمه

یکی از اصلی‌ترین محدودیت‌هایی که برای بسیاری از نانوحامل‌ها وجود دارد، ظرفیت کم آن‌ها برای بارگذاری دارو و رخ‌نمای رهایش داروی نامطلوب است. مقدار کم داروی بارگذاری شده به کاهش کارایی مناسب دارو و در نتیجه نیاز به افزایش دُز یا دفعات تجویز آن منجر می‌شود. رهایش انفجاری دارو، موجب سمیت دستگاهی شدید و انتشار آهسته آن نیز به تجمع ناکافی دارو در محل مدنظر می‌شود. هر دو این موارد باعث شکست روند درمان و ایجاد مقاومت دارویی می‌شود. بنابراین، توسعه نانوحامل‌های پیچیده‌تر با قابلیت بارگذاری مؤثر داروهای ضدسرطان، نگهداری پایدار داروها در جریان خون و رهایش انتخابی آن‌ها درون سلول‌های تومور هدف، بسیار ضروری است [۱].

در سال ۲۰۰۵ Yaghi با توسعه شیمی شبکه‌ای (reticular chemistry)، نسل جدیدی از مواد متخلخل بلوری به نام چارچوب‌های کووالانسی آلای (covalent organic frameworks, COFs) را معرفی کرد. در سال‌های اخیر، مطالعات بسیاری درباره آن‌ها انجام شده است. این مواد برخلاف چارچوب‌های آلای فلزی (MOFs) از عناصر غیرفلزی مانند کربن، نیتروژن، بور، اکسیژن، هیدروژن و سیلیسیم تشکیل شده‌اند که با پیوندهای کووالانسی قوی مانند آزين، هیدرازون، ایمین، ایمید و بورونات استر، تری‌آزين، بتاکوانامین به چارچوب‌های بلوری دوبعدی یا سه‌بعدی با ساختارهای قابل پیش‌بینی و تناوبی متصل شده‌اند. ماهیت عاری از فلز چارچوب‌های کووالانسی آلای از ویژگی‌های جذاب این مواد است که باعث جلوگیری از سمیت زیستی ناشی از عناصر فلزی می‌شود. COFها با توجه به ساختار آن‌ها می‌توانند با گروه‌های عاملی متفاوت عامل‌دار شوند. این کار، کاربردهای زیست‌پزشکی متنوعی مانند هدف قرار دادن تومورهای سرطانی، تصویربرداری فلئورسانس و درمان سرطان را ممکن می‌کند. همچنین، مواد مزبور به دلیل تخلخل ذاتی و وجود حفره‌ها، کپسول‌شدن مولکول‌های مهمان مختلف و در نتیجه رهایش کنترل‌شده آن‌ها را امکان‌پذیر می‌سازد [۲-۴]. گروه‌های عاملی متعدد موجود در منافذ این مواد، موجب برهم‌کنش‌های نسبتاً قوی با مولکول‌های دارویی بارگذاری‌شده در چارچوب کووالانسی آلای می‌شود که نه تنها تضمین‌کننده ظرفیت زیاد بارگذاری داروست، بلکه به جلوگیری از رهایش ناخواسته آن نیز کمک می‌کند [۵].

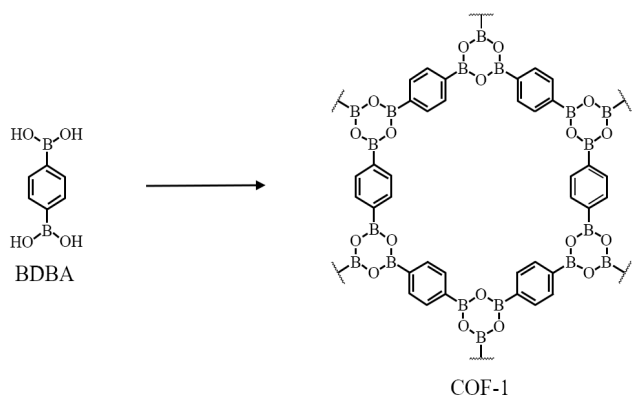
انواع چارچوب‌های کووالانسی آلای

ساختار چارچوب‌های کووالانسی آلای دوبعدی شامل صفحات

دوبعدی است که از طریق پیوندهای کووالانسی کنار هم قرار گرفته و با برهم‌کنش‌های $\pi-\pi$ روی هم چیده شده‌اند [۶]. در نتیجه، ساختار دوبعدی آن‌ها ساختاری بلوری مشابه گرافن یا نیتريد بور شش‌ضلعی با لایه‌های انباشته به وسیله نیروهای پراکندگی London به جای پیوندهای کووالانسی است [۷]. در ادامه انواع چارچوب‌های کووالانسی آلای موجود بررسی می‌شوند.

چارچوب‌های کووالانسی آلای با پیوند B-O

چارچوب‌های کووالانسی آلای برپایه بورونیک اسید، اولین نسل از COFهای دوبعدی هستند که Yaghi و همکاران آن‌ها را گزارش کرده‌اند. خودآرایی ۴،۱-بنزن دی‌بورونیک اسید (BDDBA)، شبکه‌های برپایه بوروکسین COF-1 در شکل ۱ را تولید می‌کند. تراکم ۴،۱-بنزن دی‌بورونیک اسید با ۲،۳،۶،۷،۱۰،۱۱-هگزاهیدروکسی تری‌فنیلن (HHTP) چارچوب شش‌گوشه برپایه استر بورونیک COF-5 را تولید می‌کند. پیوندهای B-O به دلیل ویژگی‌های دینامیکی درخور توجه، قابلیت بررسی خطای درخور ملاحظه و برگشت‌پذیر و تشکیل چارچوب‌های کووالانسی آلای با بلورینگی و پایداری گرمایی زیاد را (۵۰۰-۶۰۰ °C) دارند. از سوی دیگر، برگشت‌پذیری پیوندها باعث حساس شدن این نوع از چارچوب‌ها به آب، اسید و حتی الکل‌ها می‌شود. مطالعات Dichtel و همکاران نشان داد، با افزودن آب به سامانه HHTP-DPB COF طی ۱۱ s، ۵۰٪ و در ۱ min بیش از ۹۰٪ حل می‌شود. افزون بر این، COFهای با پیوند بورونات استر حتی در رطوبت جو نیز قابلیت آب‌کافت دارند. برای برطرف کردن این مشکل، Yaghi و همکاران چارچوب‌های کووالانسی آلای با پیوند سیلیکات بور (COF-202) را با تراکم اسیدهای بورونیک و سیلانول‌ها طراحی کردند. در حالت کلی، این چارچوب‌های کووالانسی آلای در محلول‌های آبی شکننده



شکل ۱- ساختار COF-1 [۸].

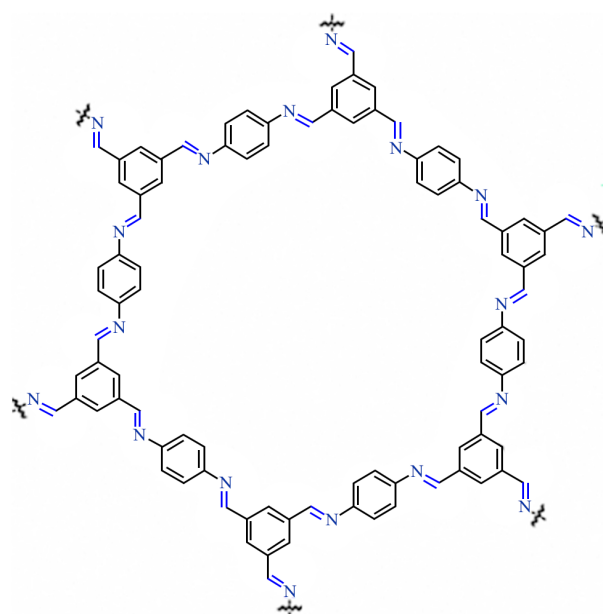
هستند که کاربرد آن‌ها را با محدودیت روبه‌رو می‌کند. اگرچه هنگامی که با اسیدها یا بازهای قوی‌تر عمل‌آوری می‌شوند، چارچوب‌ها نیز آب‌کافت می‌شوند [۹،۱۰].

چارچوب‌های کووالانسی آلی با پیوند C-N

چارچوب‌های کووالانسی آلی متصل‌شده با پیوند C-N، نسبت به چارچوب‌های دارای پیوند B-O پایداری شیمیایی بهتری دارند، اما نسبت به اسیدهای قوی حساس‌اند [۹]. این نوع از چارچوب‌ها شامل چارچوب‌های برپایه ایمین، هیدرازون، ایمید و آمید، آزین و تری‌آزین هستند که در ادامه شرح داده می‌شوند.

چارچوب‌های کووالانسی آلی برپایه ایمین

بیشترین چارچوب‌های کووالانسی آلی که به پیوندهای C-N متصل شده‌اند، مانند COF-300 گزارش‌شده توسط Yaghi و همکاران، برپایه ایمین هستند (شکل ۲). این چارچوب‌های کووالانسی آلی از تراکم آلدیمین با اجزای سازنده شامل آمین و آلدهید تشکیل می‌شوند. در مقایسه با چارچوب‌های برپایه بور، چارچوب‌های برپایه ایمین در آب، اسید و الکل پایدارترند، در حالی که میزان بلورینگی آن‌ها به دلیل برگشت‌پذیری محدود واکنش تراکمی آلدیمین در مقایسه با تراکم بورونیک اسید از چارچوب‌های برپایه بور کمتر است. پایداری بیشتر پیوند ایمین (-C-N-) در مقایسه با B-O- در ترکیب با پیوند π گسترده‌شده در کل چارچوب



شکل ۲- نمایی از ساختار نانوپلیمر چارچوب کووالانسی آلی برپایه ایمین [۱۱].

دوبعدی، پایداری شیمیایی بهتری را در چارچوب‌های برپایه ایمین ایجاد می‌کند. Banerjee و همکاران برای بهبود پایداری شیمیایی چارچوب‌های کووالانسی آلی متصل‌شده با ایمین، هیدروکسل را در DhaTph-COFها ترکیب کرده و پیوندهای هیدروژنی O-H...N=C درون مولکولی ایجاد کردند. برهم‌کنش پیوندهای هیدروژنی از ساختار DhaTph-COF در آب و هیدروکلریک اسید ۳ M برای بیش از یک هفته محافظت کرد. اما ۷۰٪ وزن آن در سدیم‌هیدروکسید ۳ M از میان رفت.

در سال ۲۰۱۱، Yaghi و همکاران برای اولین بار نوعی چارچوب کووالانسی آلی دوبعدی برپایه ایمین را از طریق تراکم آلدیمین ترفتالدهید و تترا(p-آمینوفنیل) پورفیرین (TAPP) به‌دست آوردند. ترکیب π صفحه‌ای گسترده‌شده در طول بخش‌های پورفیرین در این چارچوب کووالانسی آلی دوبعدی ورقه‌مانند و لایه‌ای باعث ایجاد قابلیت حرکت بار عالی شد [۹،۱۰].

چارچوب‌های کووالانسی آلی برپایه هیدرازون

چارچوب‌های کووالانسی آلی دوبعدی با پیوند هیدرازون، نوع دیگری از چارچوب‌های کووالانسی آلی برپایه C-N- هستند که از طریق تراکم هیدرازید و آلدهید در مجاورت کاتالیزگر استیک اسید ساخته می‌شوند. باور بر این است که این گروه از مواد، پایداری شیمیایی بهتری نسبت به چارچوب‌های کووالانسی آلی متصل‌شده با ایمین دارند که به دلیل برهم‌کنش‌های پیوندهای هیدروژنی اضافی است. پیوندهای هیدروژنی گسترش‌یافته از هیدرازید در فضاهای بین منافذ ثبات اکسایشی و آب‌کافتی بیشتری را موجب می‌شود. ایجاد پیوند هیدرازونی در سنتز چارچوب‌های کووالانسی آلی نیاز به ادغام یک گروه اتوکسی در موقعیت ارتو واحدهای لبه دارد که باعث حفظ ساختار دوبعدی و تشکیل ساختار بلوری می‌شود.

در سال ۲۰۱۱، Yaghi و همکاران برای اولین بار سنتز چارچوب‌های کووالانسی آلی دوبعدی متصل با هیدرازون با نام COF-42 و COF-43 را از طریق تراکم برگشت‌پذیر اسید کاتالیزشده با ۵،۲-دی‌اتوکسی‌ترفتالوئیدرازید (DETH) با ۵،۳،۱-تری‌فرمیل‌بنزن و ۵،۳،۱-تری‌س(۴-فرمیل‌فنیل) بنزن به‌ترتیب گزارش کردند. پس از آن، مجموعه‌ای از چارچوب‌های کووالانسی آلی با هندسه و قطر منافذ متفاوت طراحی و سنتز شدند که به چارچوب‌های کووالانسی آلی دوبعدی برپایه C-N- منجر شدند. تاکنون بیشترین مطالعه درباره این چارچوب‌ها انجام شده است [۱۲-۱۴].

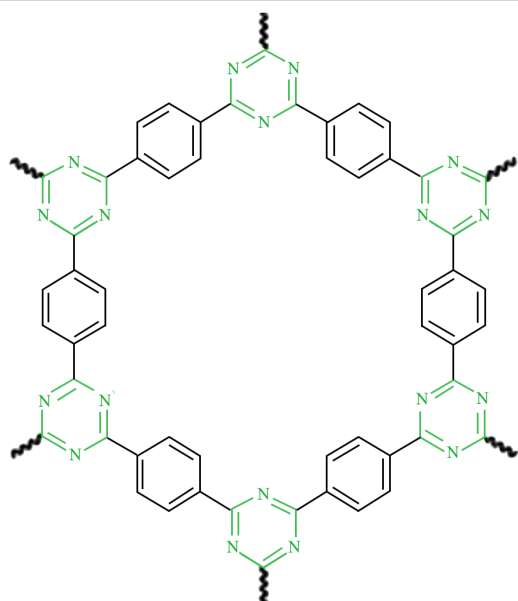
چارچوب‌های کووالانسی آلی برپایه ایمید و آمید

پیوند ایمید را می‌توان از طریق واکنش بین مشتقات آمین و انیدرید استیک سنتز کرد. میزان برگشت‌پذیری این واکنش کمتر است و برای سنتز به دمای زیاد (250°C) نیاز دارد. چارچوب‌های کووالانسی آلی متصل‌شده با ایمید از طریق واکنش ایمیددار کردن آمین‌ها و دی‌انیدریدها تهیه شدند و مقاومت آب‌کافتی خوبی نشان دادند. همچنین، از نوع اولین چارچوب‌های کووالانسی آلی بودند که برای رهایش کنترل‌شده دارو استفاده شدند. پیوندهای ایمید و آمید پایداری شیمیایی بیشتری نسبت به پیوند ایمین دارند. با این حال، برگشت‌پذیری واکنش تراکمی که معیار اصلی برای تشکیل چارچوب‌های کووالانسی آلی دوبعدی بوده به یک چالش تبدیل شده است. همین مسئله باعث شده است تا پژوهش‌های بسیار کمی درباره چارچوب‌هایی با این نوع پیوند وجود داشته باشد.

Yaghi و همکاران برای توسعه چارچوب‌های کووالانسی آلی دوبعدی برپایه آمید، ابتدا آن‌ها را برپایه ایمین سنتز کردند تا به چارچوب‌های کووالانسی آلی دوبعدی برپایه ایمید اکسید شوند و پایداری شیمیایی چارچوب‌ها را بهبود بخشند. در مشاهدات پراش پرتو ایکس پودری (PXRD)، ساختار این COFها پس از عمل‌آوری با هیدروکلریک اسید 12 M و سدیم هیدروکسید 1 M حفظ شد [9,10].

چارچوب‌های کووالانسی آلی برپایه آزین و تری‌آزین

چارچوب‌های کووالانسی آلی برپایه آزین و تری‌آزین نوع دیگری از چارچوب‌های دارای پیوند C-N-C هستند. وجود پیوند مزدوج C=N-N=C در این دسته از مواد باعث افزایش پایداری شیمیایی می‌شود. چارچوب‌های کووالانسی آلی برپایه آزین از طریق تراکم هیدرازین و اجزای سازنده مولکولی شامل آلدهید، تشکیل می‌شوند. در سال ۲۰۱۳، Jiang و همکاران برای اولین بار چارچوب کووالانسی آلی دوبعدی برپایه آزین را گزارش کردند که در آن تراکم $8,5,3,1$ -تتراکس (۴-فرمیل‌فنیل)پیرن و هیدرازین باعث تولید Py-azine COF حاوی منافذ لوزی‌شکل با قطر تقریبی 2 nm شدند. این ماده در اسید و باز ضعیف بدون کاهش وزن پایدار می‌ماند. چارچوب‌های پایه تری‌آزینی کووالانسی (CTFs) (شکل ۳) از طریق تری‌مرشدن حلقه‌زایی نیتریل آروماتیک تشکیل می‌شوند. در سال ۲۰۰۸ Thomas و همکاران، برای اولین بار سنتز چارچوب‌های برپایه تری‌آزین کووالانسی دوبعدی (CTF-1) را از طریق تری‌مر کردن ۴،۱-دی‌سیانوبنزین در مذاب روی کلرید در دمای 400°C گزارش کردند. همان گروه در سال ۲۰۱۰، ماده



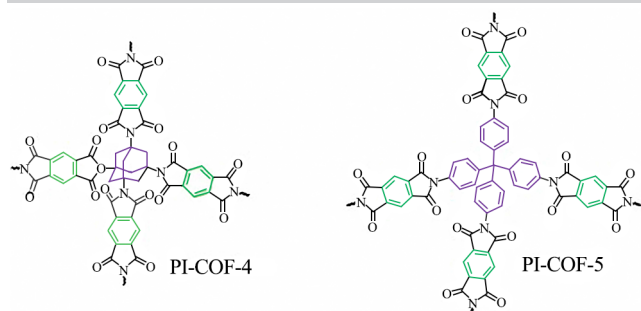
شکل ۳- نمایی از ساختار نانوپلیمر چارچوب کووالانسی آلی برپایه تری‌آزین [۱۱].

دیگری به نام CTF-2 را که دومین عنصر چارچوب‌های برپایه تری‌آزین کووالانسی دوبعدی بود از طریق تراکم یونی گرمایی ۶،۲-نفتالن‌دی‌نیتریل گزارش کردند. چارچوب‌های برپایه تری‌آزین کووالانسی پایداری شیمیایی، گرمایی و مکانیکی خوبی نشان داده‌اند. اما بلورینگی ضعیف، مقیاس‌پذیری و توزیع اندازه منافذ کم به دلیل شرایط سخت تشکیل از چالش‌های موجود برای این مواد است [۱۴].

چارچوب کووالانسی آلی برپایه C-C

اولین چارچوب‌های کووالانسی آلی با پیوندهای C-C توسط Ullmann تحت خلأ بسیار زیاد تهیه شد. در سال ۲۰۰۷، Hecht و همکاران نوع جدیدی از ساختارهای متصل کووالانسی دوبعدی را گزارش کردند که روی سطح فلزات با استفاده از مولکول‌های تترا (۴-بروموفنیل)پورفیرین به‌عنوان چارچوب کووالانسی آلی سطحی (SCOF) تشکیل شده بود. از آنجا که پیوندهای C-C تقریباً در شرایط محیطی برگشت‌ناپذیرند، چارچوب‌های کووالانسی آلی متصل‌شده با پیوند C-C ممکن است پایداری شیمیایی خوبی داشته باشند. همچنین، پیوندهای C-C برای ساخت چارچوب‌های کووالانسی آلی مزدوج اعمال شدند.

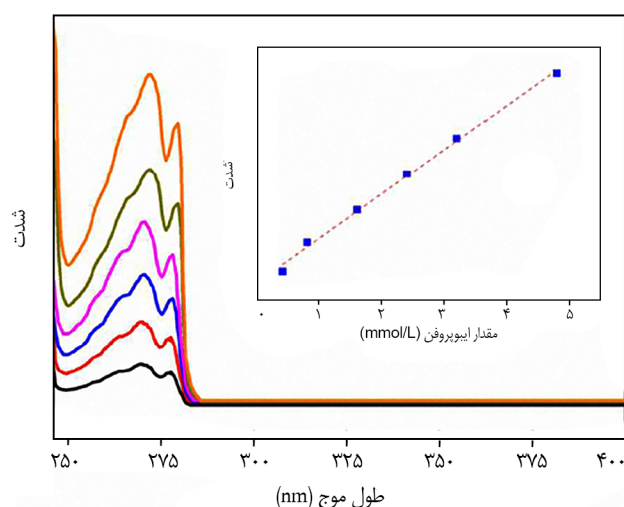
Jiang و همکاران، چارچوب‌های کووالانسی آلی مزدوج با کربن $\text{sp}^2\text{C-COF}$ را با واکنش‌های تراکم C=C بین آلدهیدهای تتراکس (۴-فورمیل‌فنیل)پیرن و استونیتریل‌های ۴،۱-فنیل‌دی‌استونیتریل تهیه



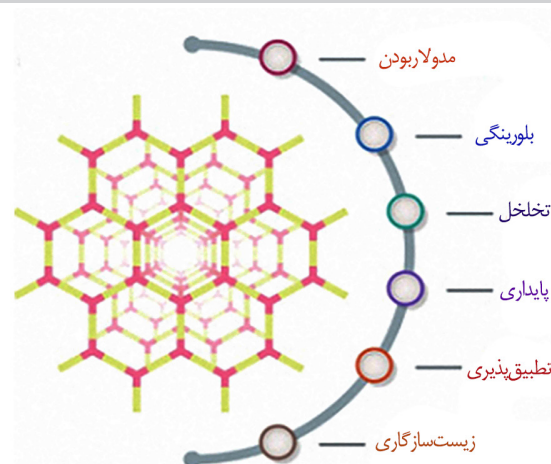
شکل ۵- نمایی از ساختار PI-COF-5 و PI-COF-4 [۱۸].

با سطح ویژه و پایداری گرمایی زیاد برای کاربردهای دارورسانی مطالعه کردند. ایوپروپوفن با اندازه مولکولی ($5-10 \text{ \AA}$) که می‌تواند در منافذ PI-COF به دام افتد، به عنوان داروی نمونه انتخاب شد. هر دو نانوحامل میزان بارگذاری زیاد دارو و رفتار رهایش کنترل شده را نشان دادند. مقدار داروی ایوپروپوفن بارگذاری شده در PI-COF-4 و PI-COF-5 به ترتیب ۲۴ و ۲۰٪ wt براساس نمودارهای گرمایزنسنجی (TGA) ارزیابی شد. رخ‌نمای رهایش دارو براساس منحنی کالپیره کردن با استفاده از آزمون طیف نورسنجی فرابنفش شناسایی شد (شکل ۶). مقایسه رهایش دارو به مدت ۱۲ h برای PI-COF-4 به میزان ۶۰٪ و برای PI-COF-5، ۴۹/۵٪ گزارش شد (شکل ۷). به دلیل اندازه منافذ کوچک‌تر و شبکه‌های درهم نفوذی PI-COF-5، سرعت رهایش دارو آرام‌تر بود که نشانگر رابطه مستقیم اندازه منافذ و هندسه نانوحامل‌ها با سرعت رهایش دارو از آن‌هاست [۱۸].

در سال ۲۰۱۶، Zhao و همکاران قابلیت بالقوه دو چارچوب کووالانسی آلای دوبعدی ترکیبات آلدهید و آمین را با روش حلال گرمایی برپایه ایمین با نام‌های PI-COF-2 و PI-COF-3 به عنوان



شکل ۶- رخ‌نمای رهایش دارو براساس منحنی کالپیره کردن [۱۸].



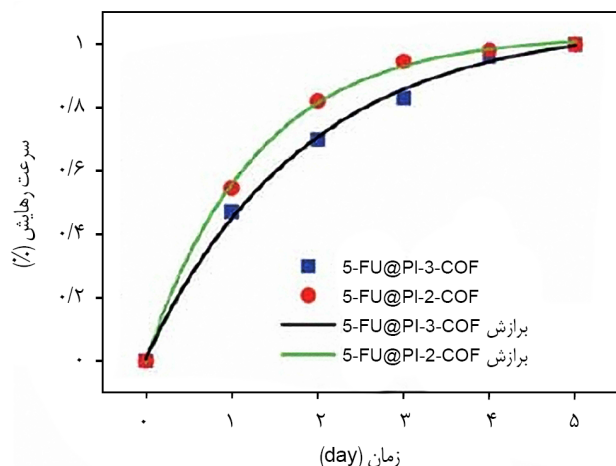
شکل ۴- مزایای چارچوب‌های کووالانسی آلای برای کاربردهای دارورسانی [۱۵].

کردند که به مدت طولانی در هوا می‌ماند و در آب، اسید، باز و حلال‌های آلای مختلف پایدار است [۸]. افزون بر پیوندهای یادشده در بالا، تعداد کمی از سایر پیوندها مانند B-N- و C-O- وجود دارند که برای سنتز چارچوب‌های کووالانسی آلای دوبعدی بررسی شده‌اند. با این حال پایداری شیمیایی این مواد به طور دقیق مطالعه نشده است.

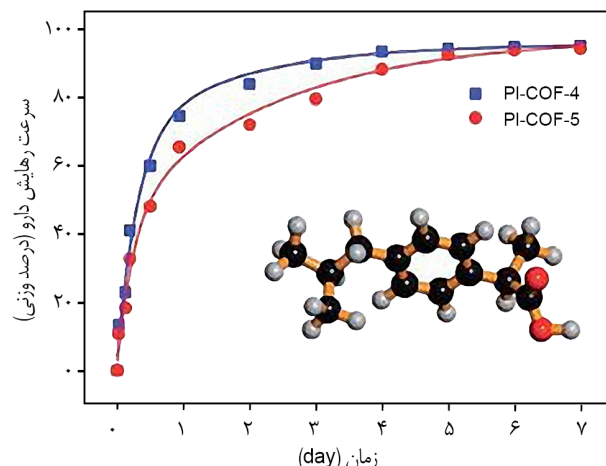
کاربرد چارچوب‌های کووالانسی آلای در دارورسانی

دارورسانی برپایه چارچوب‌های کووالانسی آلای به تازگی آغاز شده است. این مواد قابلیت بارگذاری زیاد دارو را به دلیل ساختار متخلخل منظم و سطح ویژه زیاد دارند. افزون بر این، ساختارهای مزبور قابلیت حفظ پایداری ساختار خود را پیش از رسیدن به مکان هدف و رهایش دارو در نقطه مدنظر دارند. ویژگی‌های فیزیکی شیمیایی چارچوب‌های کووالانسی آلای مانند مسیر سنتز آسان، مقیاس پذیری، کنترل عملکرد از پیش طراحی شده، تخلخل تنظیم پذیر برای بارگذاری مولکول‌های دارو، پایداری شیمیایی و بلورینگی بسیار، باعث آسان شدن بارگذاری دارو در این مواد می‌شود (شکل ۴). معمولاً بارگذاری دارو روی سطح یا کپسول‌دار کردن آن‌ها با هم‌زدن ساده دارو و نانوحامل‌ها در محیط انجام می‌گیرد. مولکول‌های دارو از طریق برهم‌کنش‌های پیوندی ضعیف مانند $\pi-\pi$ ، هیدروژنی، برهم‌کنش‌های واندروالس و CH- π به چارچوب‌های کووالانسی آلای متصل می‌شوند [۱۶، ۱۷].

Fang و همکاران برای اولین بار در سال ۲۰۱۵، دو چارچوب کووالانسی آلای سه‌بعدی متخلخل با نام‌های PI-COF-4 و PI-COF-5 (شکل ۵) را به ترتیب با اندازه منافذ ۱۳ و ۱۰ $\text{\AA}$ جدید



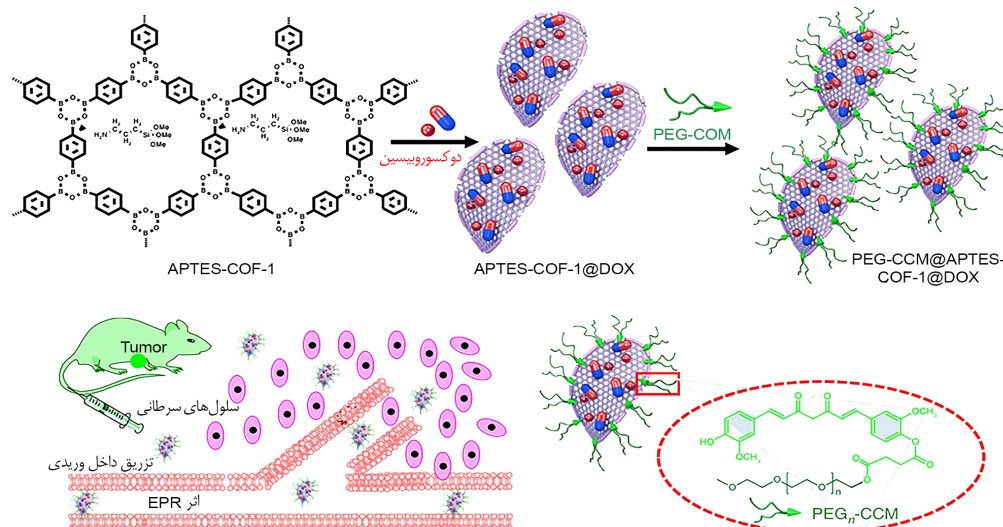
شکل ۸- رخنمای رهائش داروی ۵- فلوروسیل از PI-2-COF و PI-3-COF [۱۹].



شکل ۷- نمودار رهائش دارو برحسب زمان برای PI-COF-4 و PI-COF-5 [۱۸].

فوریه زیرقرمز (FTIR) مشخصه‌یابی شدند. میزان مؤثر داروی بارگذاری‌شده با گرماوزن‌سنجی ارزیابی شد. هر دو چارچوب کووالانسی آلی ظرفیت بارگذاری زیاد دارو را تا ۳۰٪ wt نشان دادند. مطالعات بارگذاری و رهائش دارو نشان داد، رابطه مستقیمی میان میزان داروی مؤثر بارگذاری‌شده و اندازه منافذ چارچوب کووالانسی آلی وجود دارد (شکل ۸). میزان بارگذاری موفق دارو (تا ۳۰٪ wt) هنگام بارگذاری PI-COF-2 با 5-FU مشاهده شده که موجب سمیت سلولی برجسته در رده سلولی MCF-7 شد [۱۹]. Zhang و همکاران در سال ۲۰۱۸، نانوکامپوزیت‌های متشکل از مشتقات کورکومین اصلاح‌شده با پلی‌اتیلن گلیکول و چارچوب‌های کووالانسی آلی عامل‌دارشده با آمین (PEG-CCM@APTES-COF1) را تهیه کردند (شکل ۹). از این سامانه برای ارزیابی‌های درون‌تنی و

حامل دارو از نظر پراکندگی در آب، زیست‌سازگاری، میزان داروی بارگذاری‌شده، رهائش دارو و سمیت سلولی برون‌تنی مطالعه کردند. این پژوهشگران نشان دادند، دو ترکیب مزبور به‌صورت نانوذرات کروی شکل (اندازه ۵۰ nm) در آب وجود دارند. این ویژگی باعث می‌شود که نانوحامل‌ها برای جذب سلول و رهائش داروی درون‌تنی در اندازه مناسب باشند و زیست‌سازگاری مناسبی نشان دهند. مطالعات بارگذاری و رهائش دارو با استفاده از سه داروی ۵-فلوروسیل (5-FU)، کاپتوپریل و ایبوپروفن انجام گرفت. داروها درون چارچوب کووالانسی آلی از طریق گرم‌خانه‌گذاری نمونه‌های چارچوب خشک‌شده (بدون حلال) با داروهای مربوط در محلول هگزان تحت هم‌زدن به مدت ۶ h انجام گرفت. سپس با آزمون‌های گرماوزن‌سنجی، پراش پرتو ایکس و طیف‌سنجی تبدیل



شکل ۹- سنتز و عامل‌دارکردن PEG-CCM@APTES-COF1 و کاربرد آن در دارورسانی [۲۰].

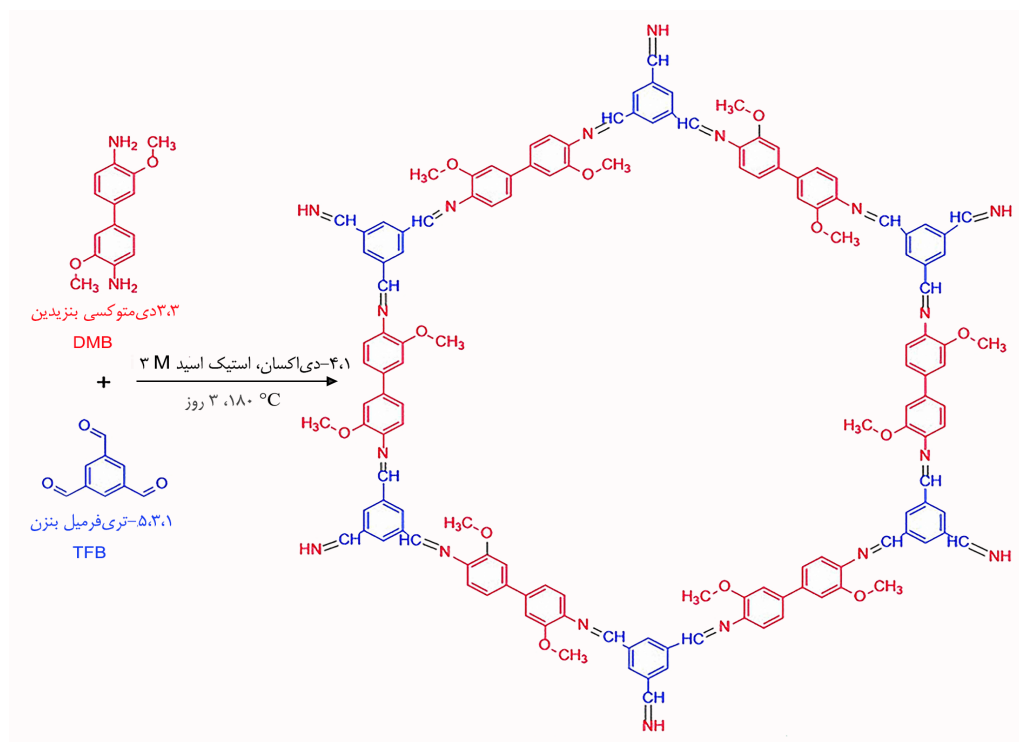
تا قابلیت آن به عنوان نانوحامل برای حمل و رهایش داروی ضدسرطان ارزیابی شود. CP-DT-COF در $pH=7/4$ که pH فیزیولوژیکی سلول‌های سالم بوده و $pH=5$ که pH فیزیولوژیکی سلول‌های سرطانی است، برای تعیین رهایش تجمعی دارو بررسی شد. مشخص شد، سرعت رهایش دارو در pH های مختلف، متفاوت است. این نانوحامل در pH سلول‌های سرطانی، داروی کربوپلاتین را آزاد کرد و رفتار رهایش دارو در پاسخ به pH نشان داد [۲۱].

در سال ۲۰۱۹، Lin و همکاران در پژوهش دیگری داروی دوکسوروبیسین و TAPB-DMTP-COF را در سامانه بارگذاری دارو با استفاده از سنتز یک‌کاسه (one-pot synthesis) ترکیب کردند تا COF و داروها با روش ساده جمع‌آوری شوند. نتایج آزمون FTIR نشان داد، داروی دوکسوروبیسین و چارچوب کووالانسی آلی به خوبی با یکدیگر پیوند خورده‌اند. با توجه به شدت جذب دوکسوروبیسین در آزمون طیف‌نورسنجی مرئی فرابنفش، میزان بارگذاری دارو در این سامانه حدود $32/1\%$ wt به دست آمد. آزمون درون‌تنی با تزریق داخل توموری روی موش انجام شد. نتایج نشان داد، این سامانه اثر زیادی بر مرگ سلولی در سلول‌های سرطانی دارد [۲۲،۲۳].

در سال ۲۰۲۱، Gao و همکاران مهندسی سطح نانوذرات پلی‌دوپامین با چارچوب کووالانسی آلی را به صورت یک نانوبستر هسته-پوسته برای افزایش دارورسانی با ویژگی پاسخ به محرک

برون‌تنی ویژگی‌هایی مانند میزان بارگذاری، حفظ پایداری و انتشار دارو استفاده شد. چارچوب کووالانسی آلی عامل‌دارشده با آمین، آب‌گریز است که به بارگذاری ناکارآمد دوکسوروبیسین آب‌گریز منجر شد. نانوکامپوزیت‌های PEG-CCM@APTES-COF1، قابلیت بارگذاری درخور توجه بیش از $9/71\%$ wt و بازدهی کپسول‌دارشدن بیش از $90/5\%$ wt را نشان دادند. سامانه انتقال دارو به طور درخور توجهی رشد سلول‌های HeLa را با غلظت‌های کم دوکسوروبیسین در مقایسه با گروه‌های کنترل، مهار کرد که اثر معناداری بر رشد سلول نشان ندادند. تزریق نانوحامل‌های بارگذاری‌شده با دوکسوروبیسین، افزایش کارایی ضدتومور را از طریق درمان ترکیبی جذب سلولی هدفمند به دلیل کپسول‌دارشدن PEG-CCM و نیز رهایش دوکسوروبیسین نشان داد. همچنین، اصلاح سطحی این سامانه با PEG-CCM، گردش خون طولانی‌مدت در موش و افزایش زیست‌سازگاری نانوحامل را نشان داد. در نتیجه، این سامانه از قابلیت هدف قرار دادن تومور عالی و رهایش داروی کنترل‌شده در سطوح مختلف pH برخوردار بود [۲۰].

در سال ۲۰۱۹، Akyuz با استفاده از ۳،۳-دی‌متوکسی بنزیدین و ۵،۳،۱-تری‌فورمیل بنزن در مخلوطی از حلال‌های ۴،۱-دی‌اکسان و استیک اسید آبی در لوله، ماده DT-COF را با پیوندهای ایمین سنتز کرد. این ماده در محیط آبی بازی و DMA پایدار ماند (شکل ۱۰). این نانوحامل با پیوندهای ایمین با کربوپلاتین بارگذاری شد



شکل ۱۰- نمایی از سنتز DT-COF [۲۱].

توسعه دادند. نانوبستر PDA@COF به دلیل ساختار متخلخل و وجود گروه‌های عاملی فراوان در منافذ، قابلیت بارگذاری داروی زیادی را نشان داد. در این مطالعه، کاهش نشت زودرس دارو از بستر PDA@COF بارگذاری شده با داروی دوکسوروبیسین در مقایسه با نانوذرات پلی‌دوپامین قابل مشاهده بود. این گروه با افزودن IR808 و پوشش F127-FA باعث ایجاد نوعی نانوسامانه با قابلیت هدف‌گیری تومور شدند که قابلیت تشخیص مکان واقعی نانوحامل را با استفاده از تصویربرداری داشت. داروی بارگذاری شده در این سامانه، قابلیت آزادسازی دارو را در محیط اسیدی تومور داشت. رهایش دارو می‌توانست با فرایند تبدیل نور گرمایی به وسیله هسته‌های پلی‌دوپامین آسان شود. این کار، انبوهش داروی درون هسته را به دلیل افزایش رهایش داروی دوکسوروبیسین و تسهیل انتشار درون سلولی تقویت می‌کند [۲۴].

چالش‌های COFها در دارورسانی

استفاده از این مواد به دلیل محدودیت‌های ذاتی آن‌ها شامل پایداری فیزیولوژیکی کم، هدف قراردادن غیراختصاصی و نفوذپذیری کم غشای سلولی، کاربرد آن‌ها را در دارورسانی با مشکل مواجه می‌کند. همچنین باعث شده است، پژوهش‌ها در این زمینه در مراحل ابتدایی خود باقی بمانند [۲۰]. چارچوب‌های کووالانسی آلی را می‌توان در بدن به مولکول‌های کوچک آلی یا قطعات پلیمری تجزیه کرد که سمیت فیزیولوژیکی آن‌ها را کاهش می‌دهد. اما به ماندگاری محدود آن‌ها منجر می‌شود.

از سوی دیگر، چارچوب‌های کووالانسی آلی که شامل پیوندهای برگشت‌ناپذیرند، ممکن است به سختی درون بدن تجزیه شوند. فراوانی ذرات چارچوب‌های کووالانسی آلی درون بدن ممکن است، خطرات جدی برای سلامتی فرد ایجاد کند. بنابراین، ارزیابی تجزیه این نانوحامل‌ها در شرایط درون‌تنی و برون‌تنی به‌طور کامل ضروری است تا پایداری و ماندگاری آن‌ها به تعادل برسد. تکمیل عملکرد مدنظر و تخریب در زمان مناسب به‌عنوان ایده‌آل‌ترین حالت در نظر گرفته می‌شود [۶]. اگرچه چارچوب‌های کووالانسی آلی ظرفیت زیاد بارگذاری دارو و رهایش آن را به دلیل ساختار متخلخل، سطح ویژه زیاد و برهم‌کنش π - π دارند، اما گاهی بارگذاری زیاد دارو به رهایش آن از نانوحامل و تجمع ناکافی دارو در محل مدنظر منجر می‌شود. این محدودیت ذاتی اغلب باعث شکست روند درمان و ایجاد مقاومت دارویی می‌شود. همچنین، باعث به‌وجود آمدن محدودیت در کاربردهای عملی چارچوب‌های کووالانسی آلی در کاربردهای ضدسرطان می‌شود [۲۵]. فقدان

ارزیابی‌های سم‌شناسی بلندمدت در شرایط برون‌تنی و درون‌تنی و پایداری زیستی، موجب شکافی در استفاده از قابلیت بالقوه حداکثری آن‌ها می‌شود.

عدم مشخصه‌یابی کافی این مواد سطحی، عدم قطعیت را درباره برهم‌کنش آن‌ها با سلول‌ها ایجاد می‌کند. اطلاع از خواص فیزیکی و شیمیایی دقیق به دنبال ارزیابی سم‌شناسی گسترده این نانومواد در رده‌های سلولی مختلف در شرایط درون‌تنی و برون‌تنی به گسترش کاربرد آن‌ها کمک شایانی می‌کند [۲۶]. از آنجا که بسیاری از مونومرهای استفاده‌شده در سنتز این مواد ممکن است سمی باشند، مطالعات بیشتری درباره تجزیه زیستی و زیست‌سازگاری آن‌ها مورد نیاز است. همچنین با در نظر گرفتن روش‌های سنتز مانند رویکردهای سنتز پایین به بالا و بالا به پایین برای دستیابی به چارچوب‌هایی با هندسه منافذ و ساختار بلوری دقیق مورد نیاز برای کاربردهای زیست‌پزشکی به مراحل سنتز دقیق‌تری نیاز است.

نتیجه‌گیری

چارچوب‌های کووالانسی آلی گونه‌ای از مواد پلیمری متخلخل دوبعدی یا سه‌بعدی هستند که به‌صورت ورقه‌های آلی به شکل لایه‌های روی هم چیده شده‌اند. این دسته از مواد به دلیل ویژگی‌هایی مانند سطح ویژه و تخلخل درخور توجه، پایداری گرمایی زیاد، امکان عامل‌دار شدن با گروه‌های عاملی و زیست‌سازگاری زیاد در کاربردهای پزشکی مانند زیست‌حسگرها، تصویربرداری فلورسانس و دارورسانی مورد توجه قرار گرفته‌اند. آرایه‌های ستونی π موجود در ساختار این مواد، آن‌ها را به گزینه مناسبی برای کاربردهای دارورسانی تبدیل کرده است. مطالعه درباره چارچوب‌های کووالانسی آلی در کاربردهای دارورسانی برای اولین بار در سال ۲۰۱۵ انجام گرفت. این مواد در پژوهش‌های انجام‌شده، ظرفیت زیادی برای بارگذاری و به‌طور هم‌زمان رهایش داروی درخور توجه نشان داده‌اند. این مسئله نشانگر برتری این نانوحامل در مقایسه با سایر نانوحامل‌های مطالعه‌شده در زمینه دارورسانی است. چالش‌های موجود در این زمینه، شامل ظرفیت بارگذاری کم دارو یا میزان کم رهایش آن است. اگرچه فقدان ارزیابی‌های مناسب در این زمینه با سمیت طولانی مدت این مواد و همچنین تجزیه و برهم‌کنش آن با سایر اعضای بدن به‌عنوان چالش اساسی در کاربرد این مواد به‌شمار می‌آید.

مراجع

1. Liu S., Yang J., Guo R., Deng L., Dong A., and Zhang J., Facile Fabrication of Redox-Responsive Covalent Organic Framework Nanocarriers for Efficiently Loading and Delivering Doxorubicin, *Macromol. Rapid. Commun.*, **14**, 1900570, 2020.
2. Das S.K., Mishra S., Manna K., Kayal U., Mahapatra S., Saha K.D. et al., A New Triazine Based π -Conjugated Mesoporous 2D Covalent Organic Framework: Its in Vitro Anticancer Activities, *Chem. Commun.*, **54**, 11475-11478, 2018.
3. Xu Z., Hu L., Ming J., Cui X., Zhang M., Dou J. et al, Self-gated Porous Organic Polymer as Drug Delivery System for pH Stimuli-Responsive Controlled Quercetin Release, *Micropor. Mesopor. Mat.*, **303**, 110259, 2020.
4. Song S., Wang D., Zhao K., Wu Y., Zhang P., Liu J. et al., Donor-Acceptor Structured Photothermal COFs for Enhanced Starvation Therapy, *Chem. Eng. J.*, **442**, 135963, 2022.
5. Scicluna M.C. and Vella-Zarb L., Evolution of Nanocarrier Drug-Delivery Systems and Recent Advancements in Covalent Organic Framework-Drug Systems, *ACS Appl. Nano Mater.*, **3**, 3097-3115, 2020.
6. Guan Q., Wang G., Zhou L., Li W., and Dong Y., Nanoscale Covalent Organic Frameworks as Theranostic Platforms for Oncotherapy: Synthesis, Functionalization, and Applications, *Nanoscale Adv.*, **2**, 3656-3733, 2020.
7. Murali A., Lokhande G., Deo K.A., Brokesh A., and Gaharwar A.K., Emerging 2D Nanomaterials for Biomedical Applications, *Mater. Today*, **50**, 276-302, 2021.
8. Waller P.J., Gándara F., and Yaghi O.M., Chemistry of Covalent Organic Frameworks, *Accounts Chem Res.*, **48**, 3053-3063, 2015.
9. Zhao F., Liu H., Mathe S.D.R., Dong A., and Zhang J., Covalent Organic Frameworks: From Materials Design to Biomedical Application, *Nanomaterials*, **8**, 15, 2018.
10. Bhunia S., Deo A.K., and Gaharwar A.K., 2D Covalent Organic Frameworks for Biomedical Applications, *Adv. Func. Mat.*, **30**, 2002046, 2020.
11. Bagheri A.R. and Aramesh N., Towards the Room Temperature Synthesis of Covalent Organic Frameworks: A Mini-Review, *J. Mater. Sci.*, **56**, 1116-1132, 2021.
12. Geng K., He T., Liu R., Dalapati S., Tan K.T., Li Z. et al., Covalent Organic Frameworks: Design, Synthesis, and Functions, *Chem Rev.*, **120**, 8814-8933, 2020.
13. Esrafil A., Wanger A., Inamdar S., and Acharya A.P., Covalent Organic Frameworks for Biomedical Applications, *Adv. Healthc. Mater.*, **10**, 2002090, 2021.
14. Zhao W., Yu C., Zhao J., Chen F., Guan X., Li H. et al., 3D Hydrazone-Functionalized Covalent Organic Frameworks as pH-Triggered Rotary Switches, *Nanomicro Small*, **17**, 2102630, 2021.
15. Guan Q., Zhou L., Li W., Li Y., and Dong Y., Covalent Organic Frameworks (COFs) for Cancer Therapeutics, *Eur. J. Chem.*, **26**, 5583-5591, 2020.
16. Zhou S., Meng T., Hu D., Zhu Y., Huang C., Song M. et al., Characteristic Synthesis of a Covalent Organic Framework and its Application in Multifunctional Tumor Therapy, *ACS Appl. Bio Mater.*, **5**, 59-81, 2021.
17. Mitra S., Sasmal H.S., Kundu T., Kandambeth S., Illath K., Diaz D.D. et al., Targeted Drug Delivery in Covalent Organic Nanosheets (CONs) via Sequential Postsynthetic Modification, *J. Am. Chem. Soc.*, **139**, 4513-4520, 2017.
18. Fang Q., Wang J., Gu S., Kaspar R.B., Zhuang Z., Zheng J. et al., 3D Porous Crystalline Polyimide Covalent Organic Frameworks for Drug Delivery, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 8352-8355, 2015.
19. Bai L., Phua S.Z.F., Lim W.Q., Jana A., Luo Z., Tham H.P. et al., Nanoscale Covalent Organic Frameworks as Smart Carriers for Drug Delivery, *Chem. Commun.*, **52**, 4128-4131, 2016.
20. Zhang G., Li X., Liao Q., Liu Y., Xi K., Huang W. et al., Water-Dispersible PEG-Curcumin/Amine-Functionalized Covalent Organic Framework Nanocomposites as Smart Carriers for in Vivo Drug Delivery, *Nat. Commun.*, **9**, 1-11, 2018.
21. Akyuz L., An Imine Based COF as a Smart Carrier for Targeted Drug Delivery: From Synthesis to Computational Studies, *Microporous Mesoporous Mater.*, **294**, 109850, 2020.
22. Yazdani H., Shahbazi M.A., and Varma R.S., 2D and 3D Covalent Organic Frameworks: Cutting-Edge Applications in Biomedical Sciences, *ACS Appl. Bio Mater.*, **5**, 40-58, 2021.
23. Liu S., Hu C., Liu Y., Zhao X., Pang M., and Lin J., One-Pot Synthesis of DOX@ Covalent Organic Framework with Enhanced Chemotherapeutic Efficacy, *Eur. J. Chem.*, **25**, 4315-4319, 2019.
24. Gao P., Wei R., Liu X., Chen Y., Wu T., Shi M. et al., Covalent Organic Framework-Engineered Polydopamine Nanoplatfor for Multimodal Imaging-Guided Tumor Photothermal-Chemotherapy, *Chem. Commun.*, **57**, 5646-5649, 2021.
25. Ding L.G., Wang S., Yao B.J., Li F., Li Y.A., Zhao G.Y. et al., Synergistic Antibacterial and Anti-Inflammatory Effects of a Drug-Loaded Self-Standing Porphyrin-COF Membrane for Efficient Skin Wound Healing, *Adv. Healthc. Mater.*, **10**, 2001821, 2021.
26. Song S., Wang D., Zhao K., Wu Y., Zhang P., Liu J. et al., Donor-Acceptor Structured Photothermal COFs for Enhanced Starvation Therapy, *J. Chem. Eng.*, **442**, 135963, 2022.