

مروری بر چارچوب‌های کووالانسی - آلی و نقش آن‌ها در دارورسانی

ثمین حسین پور، سید مرتضی نقیب

ایران، تهران، دانشگاه علم و صنعت ایران، دانشکده فناوری‌های نوین

پیام نگار مولف مسئول مکاتبات: Naghieb@iust.ac.ir



چکیده: امروزه سرطان دومین عامل مرگ و میر در سرتاسر جهان می‌باشد. چارچوب‌های کووالانسی - آلی گونه‌ای از مواد نوظهور هستند که در دسته نانومواد ۲ یا ۳ بعدی 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 بهم متصل شده‌اند که به دلیل دارا بودن چگالی پایین، سطح ویژه و تخلخل ذاتی بالا، بلورینگی مناسب و پایداری حرارتی بالا به گزینه مناسبی برای کاربردهایی شامل حسگرها، کاتالیست، جذب، جداسازی و دارورسانی تبدیل شده‌اند. این دسته از مواد به دلیل تخلخل و قابلیت بارگذاری بالا توانایی محصورسازی انواع مختلفی از داروهای درمانی درون خود را دارند. توانایی عاملدار شدن این مواد با گروه‌های عاملی، امکان دستیابی به دارورسانی هدفمند و افزایش زیست سازگاری را فراهم آورده است. همچنین ماهیت عاری از فلز این نانوساختارهای پلیمری سبب شده است تا این مواد چشم‌انداز مناسبی در کاربردهای دارورسانی نیز داشته باشند و در مطالعات برون‌تنی نیز سمیت سلولی پایین از خود نشان داده‌اند. در این مطالعه، ابتدا انواع چارچوب‌های کووالانسی - آلی مرور شده و همچنین تعدادی از مطالعات انجام شده با این دسته از مواد برای کاربردهای دارورسانی مورد بررسی قرار خواهد گرفت. سپس در بخش آخر به چالش‌های پیش رو در این حوزه پرداخته خواهد شد.

واژه‌های کلیدی: چارچوب‌های کووالانسی - آلی، مواد دو بعدی، درمان سرطان، پلیمر، دارورسانی

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

Samin Hosseinpour, Seyed Morteza Naghib

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

Abstract:

In recent years, cancer has become the second cause of death worldwide. Covalent Organic Frameworks (COFs) are new emerging 2 or 3D porous nanomaterials that have attracted tremendous attention in recent years. These materials are composed of light elements including carbon, nitrogen, hydrogen, which are connected with strong covalent bonds. Due to their low density, high surface area and 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. Porosity and high loading capacity have led to highly encapsulation of therapeutic agents into COFs. These materials can modify with different functional groups to achieve targeted and highly biocompatible drug delivery. Also their metal free nature has caused to their proper application in drug delivery and has demonstrated low cytotoxicity in in vitro studies. In this review, firstly different types of COFs and then number of studies conducted with these nanomaterials for drug delivery applications will be reviewed. The last part, the challenges associated with COFs in drug delivery and cancer treatment field will be discussed.

Key Words: Covalent Organic Frameworks, 2D materials, Cancer Therapy, Polymer, Drug Delivery

مقدمه:

یکی از اصلی‌ترین محدودیت‌هایی که برای بسیاری از نانوحامل‌ها وجود دارد، ظرفیت کم آن‌ها برای بارگذاری دارو و پروفیل رهایش داروی نامطلوب است. مقدار کم داروی بارگذاری شده منجر به افت کارایی مناسب دارو و در نتیجه نیاز به افزایش دوز دارو یا دفعات تجویز دارو می‌شود. رهایش انفجاری دارو منجر به سمیت سیستمی شدید شده و انتشار آهسته آن نیز منجر به تجمع ناکافی دارو در محل مورد نظر می‌شود که هر دو این موارد منجر به شکست روند درمان و ایجاد مقاومت دارویی می‌شود. بنابراین توسعه نانوحامل‌های پیچیده‌تر با قابلیت بارگذاری موثر داروهای ضدسرطان، نگهداری پایدار داروها در جریان خون و رهایش انتخابی آن‌ها در داخل سلول‌های تومور هدف امری ضروری است [۱]. با توسعه شیمی شبکه‌ای^۱ نسل جدید از مواد متخلخل کریستالی با نام چارچوب‌های کووالانسی-آلی^۲ در سال ۲۰۰۵ توسط یاغی^۳ ظهور کرد و در سال‌های اخیر مطالعات بسیاری روی آن انجام شده است. این مواد برخلاف چارچوب‌های آلی-فلزی^۴ از عناصر غیرفلزی مانند کربن، نیتروژن، بور، اکسیژن، هیدروژن و سیلیسیم تشکیل شده‌است که توسط پیوندهای کووالانسی قوی مانند آازین، هیدرازون، ایمین، ایمید و بورونات استر، تری‌آزین، بتاکتوانامین به چارچوب‌های کریستالی ۲ یا ۳ بعدی با ساختارهای قابل پیش‌بینی و تناوبی متصل شده‌اند. ماهیت عاری از فلز چارچوب‌های کووالانسی-آلی از ویژگی‌های جذاب این مواد می‌باشد که باعث می‌شود از سمیت بیولوژیکی ناشی از عناصر فلزی این مواد جلوگیری شود. این مواد با توجه به ساختار خود می‌توانند با ترکیبات عاملی متفاوت عامل‌دار شده که کاربردهای زیست پزشکی متنوعی مانند هدف قراردادن تومورهای سرطانی، تصویربرداری فلورسانس و درمان سرطان را ممکن می‌سازد. همچنین به دلیل تخلخل ذاتی و وجود حفره این مواد امکان کپسوله شدن مولکول‌های مهمان مختلف و در نتیجه امکان رهایش کنترل شده آن را می‌دهد [۲،۳،۴]. وجود این نقاط عاملی فراوان در منافذ این مواد منجر به برهمکنش‌های نسبتاً قوی با مولکول‌های دارویی بارگذاری شده در چارچوب

¹Reticular Chemistry

² Covalent Organic Frameworks (COFs)

³ Omar M.Yaghi

⁴ Metal Organic Frameworks (MOFs)

کووالانسی - آلی می شود که نه تنها تضمین کننده ظرفیت بالای بارگذاری دارو است، بلکه به جلوگیری از رهائش ناخواسته دارو نیز کمک می کند [۵].

بحث:

انواع چارچوب های کووالانسی - آلی

ساختار چارچوب های کووالانسی - آلی ۲ بعدی شامل صفحات ۲ بعدی است که از طریق پیوندهای کووالانسی کنار هم قرار گرفته اند و سپس از طریق برهمکنش های $\pi-\pi$ روی هم چیده شده اند [۶]. در نتیجه، ساختار ۲ بعدی آن ها ساختاری کریستالی مشابه گرافن یا نیتريد بور شش ضلعی با لایه های انباشته شده توسط نیروهای پراکندگی لاندن^۱ بجای پیوندهای کووالانسی است [۷]. در این بخش به توضیح انواع چارچوب های کووالانسی - آلی موجود پرداخته خواهد شد.

چارچوب های کووالانسی - آلی با پیوند B-O-

چارچوب های کووالانسی - آلی بر پایه اسید بورونیک اولین نسل از COF های ۲ بعدی هستند که توسط یاغی و همکارانش گزارش شد. خود تراکمی ۴،۱-بنزن دی بورونیک اسید^۲ شبکه های بر پایه بوروکسین COF-1 شکل ۱ را تولید می کند و تراکم ۴،۱-بنزن دی بورونیک اسید با ۲،۳،۶،۷،۱۰،۱۱-هگزاهیدروکسی تری فنیلن^۳ چارچوب هگزگونال بر پایه استر بورونیک COF-5 را تولید می کند. پیوندهای B-O- به دلیل ویژگی های دینامیکی قابل توجه خود قابلیت بررسی خطای قابل توجه و برگشت پذیری توانایی تشکیل چارچوب های کووالانسی - آلی با بلورینگی و پایداری حرارتی بالا (500°C - 600°C) دارند. از طرف دیگر برگشت پذیری پیوندها باعث حساس شدن این نوع از چارچوب ها به آب، اسید و حتی الکل ها می شود. مطالعات دیکتل^۴ و همکارانش نشان داد که با اضافه شدن آب به سیستم HHTP-DPB COF در عرض ۱۱ ثانیه ۵۰ درصد و در ۱

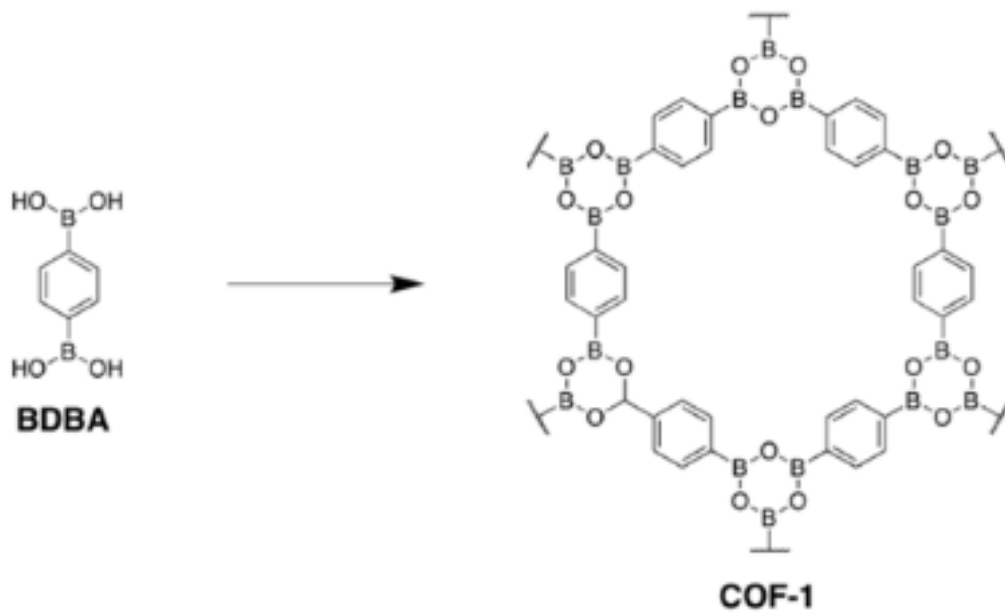
¹ London dispersion forces

² 1,4-benzene diboronic acid (BDDBA)

³ 2,3,6,7,10,11 hexahydroxytriphenylene (HHTP)

⁴ Dichtel

دقیقه بیش از ۹۰ درصد حل خواهد شد. علاوه بر این، COF‌های با پیوند بورونات استر حتی در رطوبت اتمسفر نیز توانایی هیدرولیز دارند. برای برطرف کردن این مشکل، یاغی و همکارانش چارچوب‌های کووالانسی-آلی با پیوند سیلیکات بور (COF-202) را با تراکم اسیدهای بورونیک و سیلانول‌ها طراحی کردند. در حالت کلی، این چارچوب‌های کووالانسی-آلی در محلول‌های آبی شکننده هستند و این موضوع کاربرد آن‌ها را با محدودیت روبرو می‌کند. اگرچه هنگامی که با اسیدها یا بازهای قوی‌تر تیمار شود، چارچوب‌ها نیز هیدرولیز می‌شوند [۸،۹].



شکل ۱- ساختار COF-1 [۱۰].

چارچوب‌های کووالانسی-آلی با پیوند C-N

چارچوب‌های کووالانسی-آلی متصل شده با پیوند C-N پایداری شیمیایی بهتری نسبت به چارچوب‌های متصل شده با پیوند B-O دارند اما هنوز نسبت به اسیدهای قوی حساس هستند [۸]. این نوع از چارچوب‌ها خود شامل چارچوب‌های بر پایه ایمین، بر پایه هیدرازون، ایمید و آمید، آزین و تری‌آزین تقسیم بندی می‌شوند که در ادامه به توضیح آن‌ها پرداخته خواهد شد.

چارچوب‌های کووالانسی-آلی بر پایه ایمین

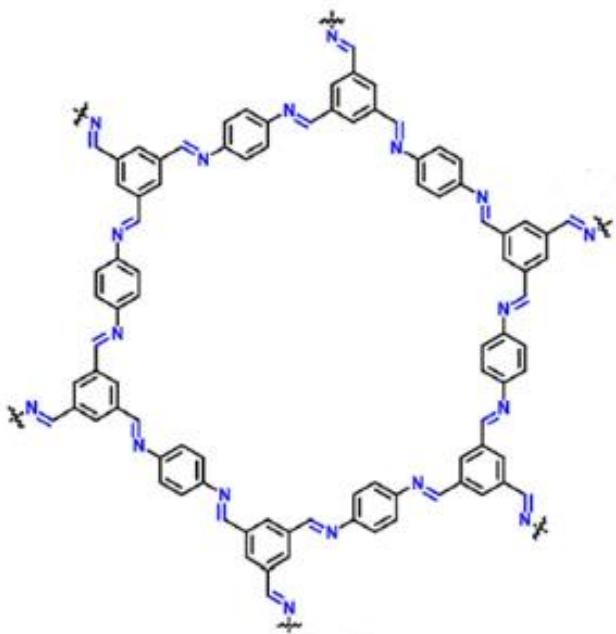
بیشترین چارچوب‌های کووالانسی-آلی که با پیوندهای C-N متصل شده‌اند، چارچوب‌های بر پایه ایمین هستند شکل ۲، مانند COF-300 که توسط یاغی و همکارانش گزارش شد. این چارچوب‌های کووالانسی-آلی از تراکم آلدیمین با اجزای سازنده شامل آمین و آلدئید تشکیل می‌شوند. در مقایسه با چارچوب‌های بر پایه بور، چارچوب‌های بر پایه ایمین در آب، اسید و الکل پایدارتر هستند درحالی‌که میزان بلورینگی آن‌ها به دلیل برگشت‌پذیری محدود واکنش تراکمی آلدیمین در مقایسه با تراکم اسیدبورونیک از چارچوب‌های بر پایه بور کمتر است. پایداری بالاتر پیوند ایمین(-C-N-) در مقایسه با B-O- در ترکیب با پیوند π گسترده‌شده در کل چارچوب ۲ بعدی، پایداری شیمیایی بهتری را در چارچوب‌های بر پایه ایمین ایجاد می‌کند. برای بهبود پایداری شیمیایی چارچوب‌های کووالانسی-آلی متصل شده با ایمین، بانرجی^۱ و همکارانش هیدروکسل را در DhaTph-COFها ترکیب کردند و پیوندهای هیدروژنی O-H...N=C درون مولکولی ایجاد کردند. برهمکنش‌های پیوند هیدروژن از ساختار DhaTph-COF در آب و اسید (هیدروکلریک اسید^۲ ۳ مولار) برای بیش از یک هفته محافظت کرد اما ۷۰ درصد وزن آن در سدیم هیدروکسید^۳ ۳ مولار از بین رفت. در سال ۲۰۱۱ یاغی و همکارانش برای اولین بار یک چارچوب کووالانسی-آلی ۲ بعدی بر پایه ایمین از طریق تراکم آلدیمین ترفتالدئید و تترا(پی‌آمینوفنیل)پورفیرین^۴ به دست آمد که ترکیب π صفحه‌ای گسترده شده در طول بخش‌های پورفیرین این چارچوب کووالانسی-آلی ۲ بعدی ورقه مانند لایه‌ای باعث قابلیت حرکت بار عالی می‌شود [۸،۹].

¹ Banerjee

² HCl

³ NaOH

⁴ terephthaldehyde and tetra (p-amino-phenyl) porphyrin (TAPP)



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

چارچوب‌های کووالانسی-آلی بر پایه هیدرازون

چارچوب‌های کووالانسی-آلی ۲ بعدی با پیوند هیدرازون، نوع دیگری از چارچوب‌های کووالانسی-آلی بر پایه C-N-از طریق تراکم هیدرازید و آلدئید در حضور کاتالیست استیک اسید^۱ ساخته می‌شود و باور بر اینست که این گروه از مواد پایداری شیمیایی بهتری نسبت به چارچوب‌های کووالانسی-آلی متصل شده با ایمین دارند که به دلیل برهمکنش‌های پیوند هیدروژنی اضافی می‌باشد و ثبات اکسیداتیو و آبکافتی بیشتر را از طریق پیوند هیدروژن گسترش یافته از هیدرازید در فضاهای بین منافذ را موجب می‌شود. ایجاد یک پیوند هیدرازونی در سنتز چارچوب‌های کووالانسی-آلی نیاز به ادغام یک گروه اتوکسی در موقعیت ارتو واحدهای لبه دارد که باعث حفظ ساختار ۲ بعدی و تشکیل ساختار بلوری می‌شود. در سال ۲۰۱۱ یاغی و همکارانش برای اولین بار سنتز چارچوب‌های کووالانسی-آلی ۲ بعدی متصل با هیدرازون به نام COF-42 و COF-43 را از طریق تراکم برگشت پذیر اسید کاتالیز شده از ۵،۲-دی اتوکسی ترفتالو هیدرازید^۲ با ۵،۳،۱-تری فرمیل بنزن^۱ و

¹ AcOH

² 2,5-diethoxy-terephthalohydrazide (DETH)

۵،۳،۱-تریس (۴-فرمیل فنیل) بنزن^۲ به ترتیب گزارش شد. پس از آن، مجموعه‌ای از چارچوب‌های کووالانسی-آلی با هندسه منافذ و قطر منافذ متفاوت طراحی و سنتز شدند که منجر به چارچوب‌های کووالانسی-آلی ۲ بعدی برپایه C-N- به عنوان چارچوب‌هایی با بیشترین مطالعه تاکنون شده است [۱۲،۱۳،۱۴].

چارچوب‌های کووالانسی-آلی برپایه ایمید و آمید

پیوند ایمید را می‌توان از طریق واکنش بین مشتقات آمین و انیدرید استیک^۳ سنتز کرد. میزان برگشت‌پذیری این واکنش کمتر است و برای سنتز به دمای بالا (۲۵۰°C) نیاز دارد. چارچوب‌های کووالانسی-آلی متصل شده با ایمید از طریق واکنش ایمیدازیسون آمین‌ها و دی‌انیدریدها تهیه شدند و مقاومت هیدرولیتیکی خوبی از خود نشان دادند و همچنین از نوع اولین چارچوب‌های کووالانسی-آلی بودند که برای رهایش کنترل‌شده دارو مورد استفاده قرار گرفتند. پیوندهای ایمید و آمید پایداری شیمیایی بالاتری نسبت به پیوند ایمین دارند. با این حال، برگشت‌پذیری واکنش تراکمی که معیاری اصلی برای تشکیل چارچوب‌های کووالانسی-آلی ۲ بعدی است به یک چالش تبدیل شده است و همین مساله باعث شده است که تحقیقات بسیار کمی در مورد چارچوب‌هایی با این نوع پیوند وجود داشته باشد. یاغی و همکارانش برای توسعه چارچوب‌های کووالانسی-آلی ۲ بعدی برپایه آمید ابتدا چارچوب‌های کووالانسی-آلی ۲ بعدی برپایه ایمین سنتز کردند تا سپس به چارچوب‌های کووالانسی-آلی ۲ بعدی برپایه ایمید اکسید شوند تا پایداری شیمیایی چارچوب‌ها را بهبود بخشند. پس از تیمار با هیدروکلریک اسید ۱۲ مولار و سدیم هیدروکسید ۱ مولار این COFها ساختار خود را در مشاهدات پراش پرتو ایکس پودری (PXRD) حفظ کردند [۸،۹].

چارچوب‌های کووالانسی-آلی برپایه آزین و تری‌آزین

چارچوب‌های کووالانسی-آلی برپایه آزین و تری‌آزین نوع دیگری از چارچوب‌های دارای پیوند C-N- هستند. وجود پیوند مزدوج C=N-N=C- در این دسته از مواد باعث افزایش پایداری شیمیایی می‌شود. چارچوب‌های کووالانسی-آلی

¹ 1,3,5-triformylbenzene

² 1,3,5-tris(4-formylphenyl) benzene

³ acetic anhydride

بر پایه آزين از طريق تراكم هيدرازين و اجزای سازنده مولكولی شامل آلدئيد تشكيل می شود. در سال ۲۰۱۳ جيانگ^۱ و همكارانش برای اولين بار چارچوب كووالانسی- آلی^۲ بعدی بر پایه آزين را گزارش کردند که در آن تراكم ۱،۳،۵،۸-تتراکيس(۴-فرمیل فنیل) پيرن^۲ و هيدرازين باعث توليد Py-azine COF حاوی منافذ لوزی شکل با قطر تقریبی ۲ نانومتر شد. این ماده در اسيد و باز ضعيف بدون کاهش وزن پایدار می ماند. چارچوب های پایه تری آزين كووالانسی^۳ شکل^۳ از طريق سيكلوتريميريزاسيون نيتريل آروماتيك تشكيل می شوند. در سال ۲۰۰۸ توماس^۴ و همكارانش برای اولين بار سنتز چارچوب- های پایه تری آزين كووالانسی^۲ بعدی (CTF-1) را از طريق تريميريزاسيون ۱،۴-دی سيانوبنز^۵ در مذاب كلريد روی در دمای ۴۰۰ °C گزارش کردند. همان گروه در سال ۲۰۱۰ ماده دیگری با نام CTF-2 را که دومین عنصر چارچوب های پایه تری- آزين كووالانسی^۲ بعدی بود از طريق تراكم یون- گرمایی^{۲،۶}- نفتالن دی نيتريل^۶ گزارش کردند. چارچوب های پایه تری- آزين كووالانسی پایداري شیمیایی، حرارتی و مکانیکی خوبی از خود نشان داده اند. اما بلورینگی ضعيف، مقیاس پذیری و توزیع اندازه منافذ کم به دليل شرایط سخت تشكيل از چالش های موجود برای این مواد است [۱۴].

¹ Jiang

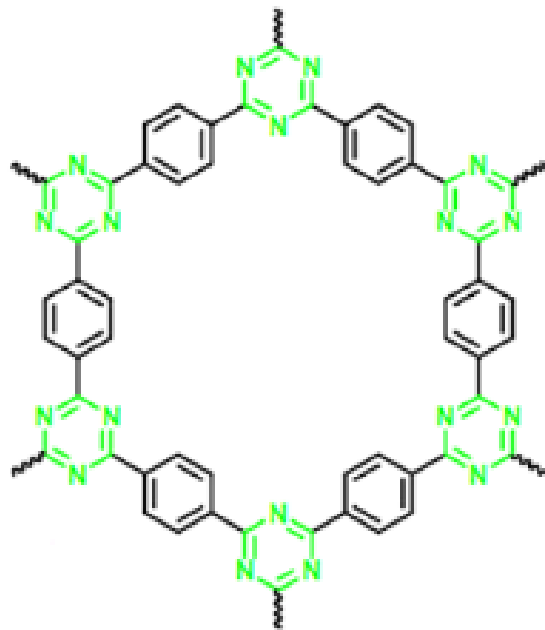
² 1,3,5,8-tetrakis (4-formyl phenyl) pyrene

³ covalent triazine- based frameworks (CTFs)

⁴ Thomas

⁵ 1,4-dicyanobenzene

⁶ 2,6-naphthalenedinitrile



شکل ۳- نمایی از ساختار نانوپلیمر چارچوب کووالانسی-آلی بر پایه تری آزین [۱۱].

چارچوب کووالانسی-آلی بر پایه C-C:

اولین چارچوب‌های کووالانسی-آلی با پیوندهای C-C توسط اولمان^۱ تحت خلا بسیار بالا تهیه شد. در سال ۲۰۰۷، هخت^۲ و همکارانش نوع جدیدی از ساختارهای متصل کووالانسی^۲ بعدی را گزارش کردند که بر روی سطح فلزات با استفاده از مولکول‌های تترا(۴-بروموفنیل)پورفیرین^۳ به عنوان چارچوب کووالانسی-آلی سطحی (SCOF) تشکیل شد. از آنجایی که پیوندهای C-C تقریباً در شرایط محیطی غیرقابل برگشت هستند، چارچوب‌های کووالانسی-آلی متصل شده با پیوند C-C ممکن است پایداری شیمیایی خوبی داشته باشند. پیوندهای C-C همچنین برای ساخت چارچوب‌های کووالانسی-آلی مزدوج اعمال شد. جیانگ و همکارانش چارچوب‌های کووالانسی-آلی مزدوج با کربن sp²c-COF را با واکنش‌های تراکم

¹ Ullmann

² Hecht

³ tetra(4-bromophenyl)porphyrin

C=C بین آلدئیدهای تتراکس (۴-فورمیل فنیل) پیرن^۱ و استونیتریل های ۱،۴-فنیلن دی استونیتریل^۲ تهیه کردند که به مدت طولانی در هوا می ماند و در آب، اسید، باز و حلال های آلی مختلف پایدار است [۸].

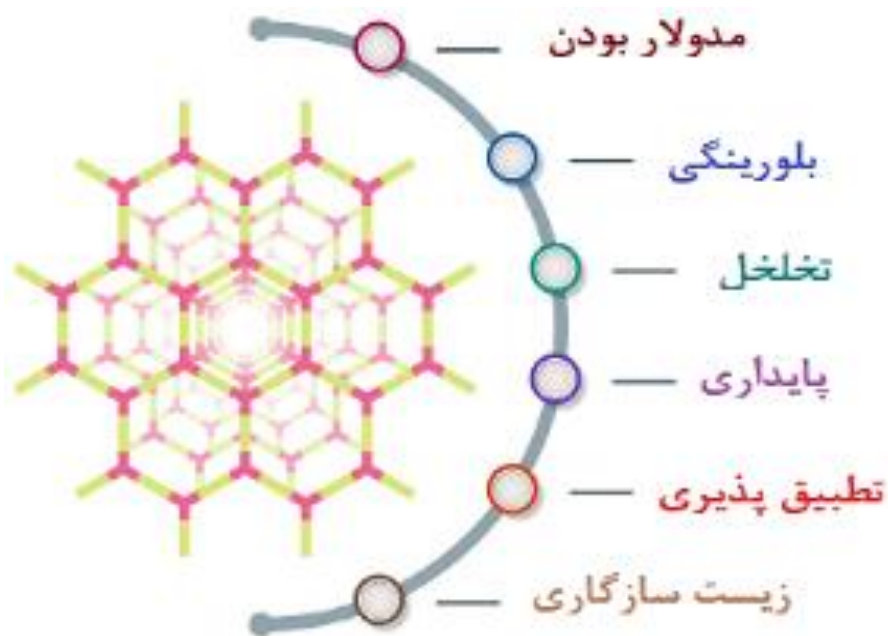
علاوه بر پیوندهای ذکر شده در بالا تعداد کمی از پیوندهای دیگر مانند -B-N-، -C-O- وجود دارد که برای سنتز چارچوب های کووالانسی-آلی^۲ بعدی مورد بررسی قرار گرفته اند. با این حال پایداری شیمیایی این مواد به طور دقیق مورد مطالعه قرار نگرفته است.

کاربرد چارچوب های کووالانسی-آلی در دارورسانی

دارورسانی بر پایه چارچوب های کووالانسی-آلی به تازگی آغاز شده است. این مواد توانایی بارگذاری بالای دارو به دلیل ساختار متخلخل منظم و سطح ویژه بالا دارند. علاوه بر این، این ساختارها قابلیت حفظ پایداری ساختار خود را پیش از رسیدن به مکان هدف و رهایش دارو در نقطه مورد نظر دارا می باشند. ویژگی های فیزیکی شیمیایی چارچوب های کووالانسی-آلی مانند مسیر سنتز آسان، مقیاس پذیری، کنترل از پیش طراحی شده بر روی عملکرد، تخلخل قابل تنظیم برای بارگذاری مولکول های دارو، پایداری شیمیایی و بلورینگی فوق العاده باعث تسهیل بارگذاری دارو در این مواد می شود. شکل ۴. معمولاً بارگذاری دارو روی سطح یا کپسوله کردن آنها با همزدن ساده دارو و نانوحامل ها در محیط انجام می گیرد. مولکول های دارو از طریق برهمکنش های پیوندی ضعیف مانند $\pi-\pi$ ، هیدروژنی، برهمکنش های واندروالس و $\text{CH}-\pi$ خود را به چارچوب های کووالانسی-آلی متصل می کند [۱۵، ۱۶].

¹ tetrakis(4formylphenyl)pyrene

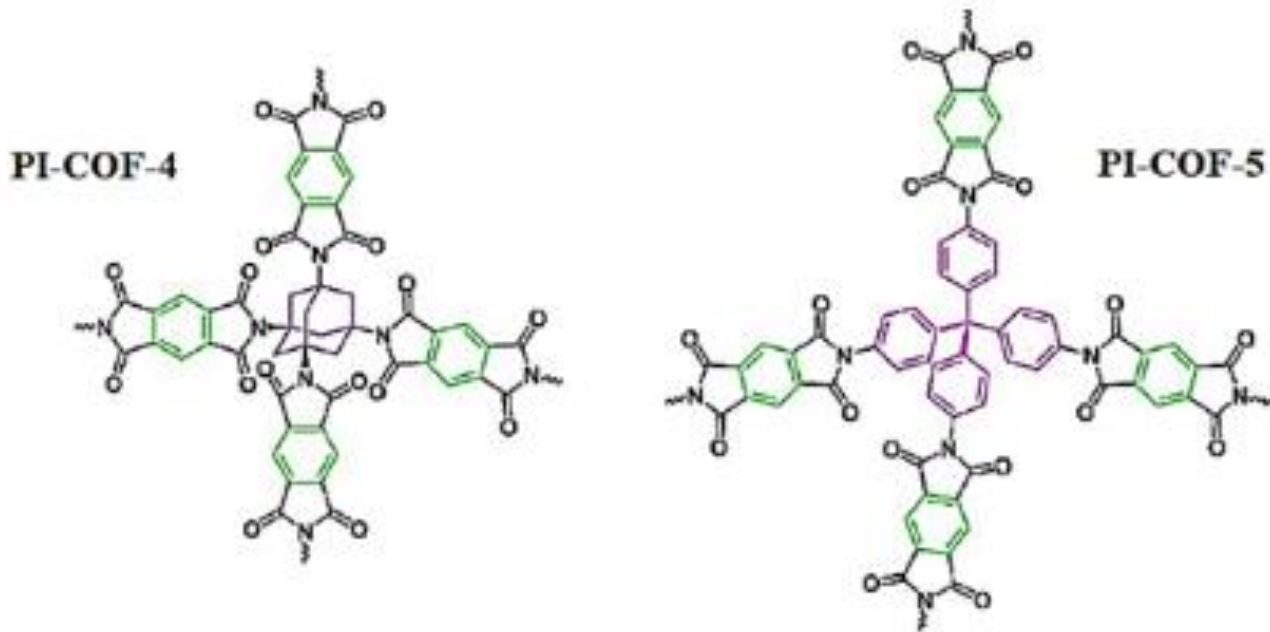
² 1,4-phenylenediacetonitrile



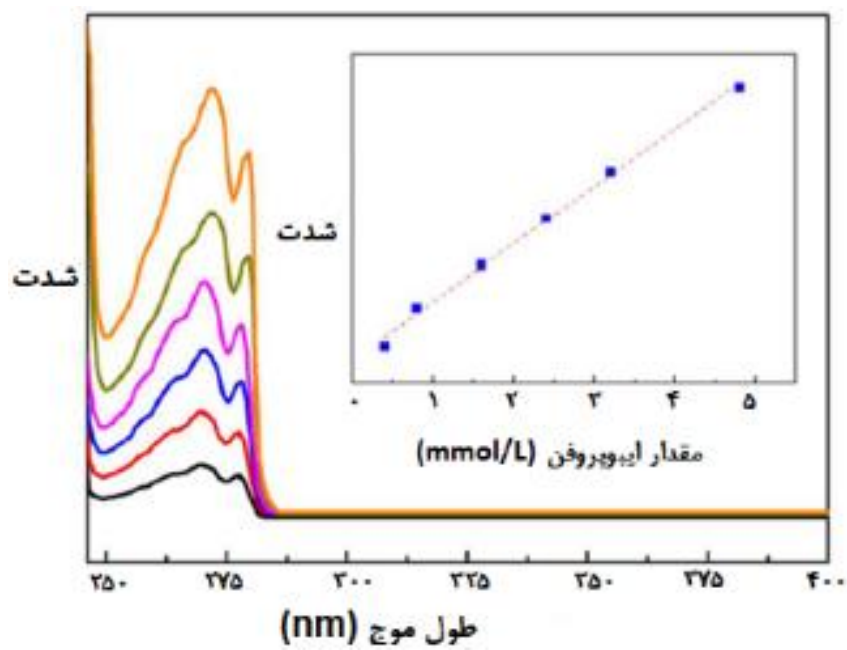
شکل ۴- مزایای چارچوب‌های کووالانسی-آلی برای کاربردهای دارورسانی [۱۷].

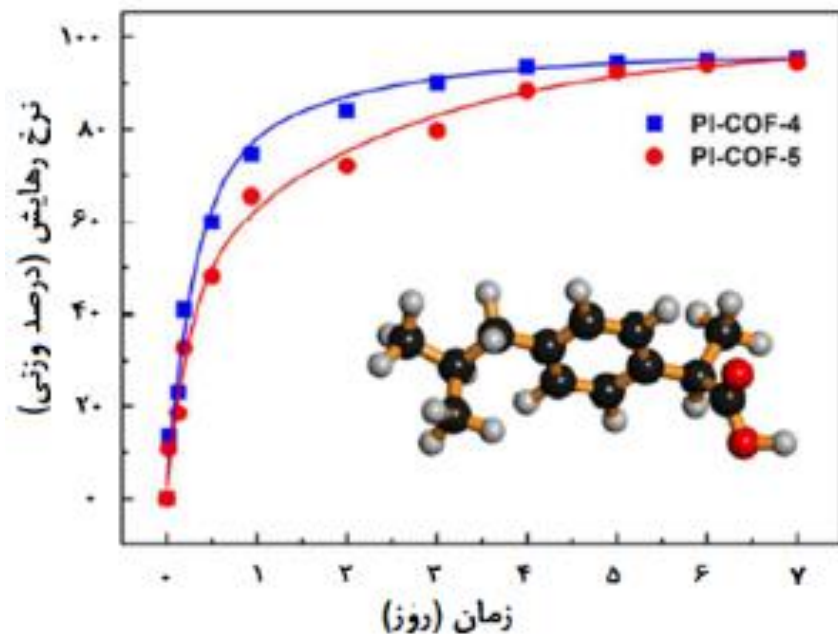
برای اولین بار در سال ۲۰۱۵ فانگ و همکارانش ۲ چارچوب کووالانسی-آلی ۳ بعدی متخلخل با نام‌های PI-COF-4 و PI-COF-5 شکل ۵ و به ترتیب با اندازه منافذ 13\AA و 10\AA جدید با سطح ویژه و پایداری حرارتی بالا برای کاربردهای دارورسانی مورد مطالعه قرار دادند. ایبوپروفن با اندازه مولکولی ($5-10\text{\AA}$) که می‌تواند توسط منافذ PI-COF به دام بیافتد، به عنوان داروی نمونه انتخاب شد. هر دو نانوحامل‌ها میزان بارگذاری بالای دارو و رفتار رهایش کنترل شده از خود نشان دادند. مقدار داروی ایبوپروفن بارگذاری شده در PI-COF-4 و PI-COF-5 به ترتیب ۲۴ و ۲۰ درصد وزنی بر اساس نمودارهای توزین حرارتی^۱ ارزیابی شد. پروفیل رهایش دارو بر اساس منحنی کالیبراسیون با استفاده از آنالیز اسپکتروفتومتری پرتو فرابنفش شناسایی می‌شود شکل ۶. در مقایسه رهایش دارو در زمان ۱۲ ساعت برای PI-COF-4 به میزان ۶۰ درصد و برای PI-COF-5 ۴۹/۵ درصد شکل ۷ گزارش شد. به دلیل اندازه منافذ کوچکتر و شبکه‌های درهم نفوذ کرده PI-COF-5 نرخ رهایش داروی آرامتری از خود نشان داد که نشان‌دهنده رابطه مستقیم اندازه منافذ و هندسه نانوحامل‌ها با نرخ رهایش دارو از آن‌ها می‌باشد [۱۸].

¹ Thermal gravimetric analysis (TGA)



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





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

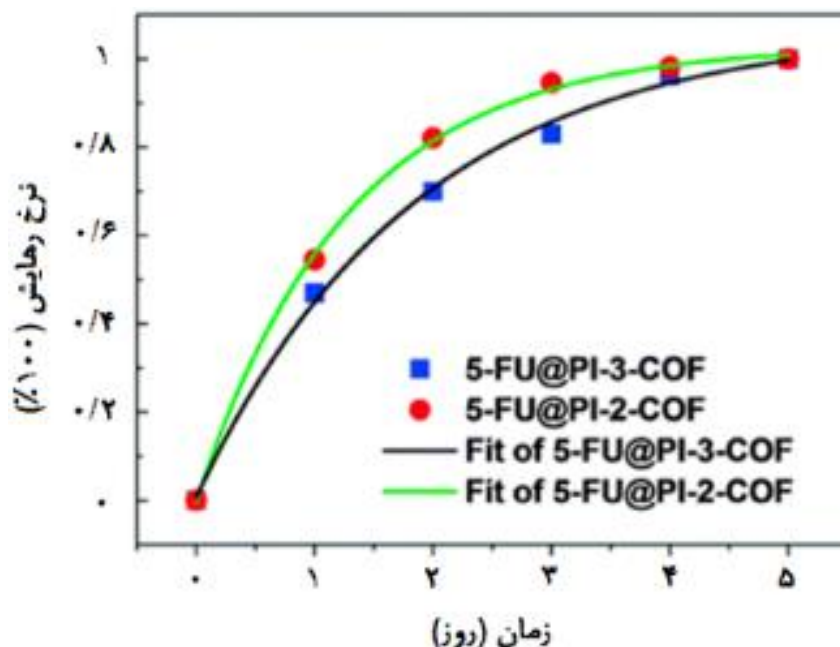
در سال ۲۰۱۶ ژائو^۱ و همکارانش پتانسیل ۲ چارچوب کووالانسی-آلی ۲ بعدی بین ترکیبات آلدئید و آمین با روش حلال گرمایی بر پایه ایمین با نام‌های PI-COF-2 و PI-COF-3 را به عنوان یک حامل دارو از نظر پراکندگی در آب، زیست-سازگاری، میزان داروی بارگذاری شده، مطالعه رهائش دارو و سمیت سلولی برون‌تنی مورد مطالعه قرار دادند. محققان نشان دادند که این ماده ۲ به صورت نانوذرات کروی شکل (اندازه ۵۰ نانومتر) در آب وجود دارند. این ویژگی باعث می‌شود که نانوحامل‌ها در اندازه‌ای مناسب برای جذب سلولی و رهائش داروی درون‌تنی باشند و زیست سازگاری مناسبی از خود نشان بدهند. مطالعات بارگذاری و رهائش دارو با استفاده از ۳ داروی ۵-فلوروسیلیل^۲، کاپتوپریل و ایبوپروفن صورت گرفت. داروها درون چارچوب کووالانسی-آلی از طریق انکوباسیون نمونه‌های چارچوب‌های خشک شده (بدون حلال) با داروهای مربوطه در محلول هگزان و تحت همزن به مدت ۶ ساعت انجام گرفت و سپس توسط آنالیزهای توزین حرارتی، پراش پرتو ایکس پودری و طیف‌سنجی تبدیل فوریه مادون قرمز^۳ مشخصه‌یابی شدند و میزان موثر داروی بارگذاری شده توسط آنالیز

¹ Zhao

² 5-FU

³ Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR)

توزین حرارتی صورت گرفت. هر دوی چارچوب کووالانسی-آلی ظرفیت بارگذاری بالای دارو تا ۳۰ درصد وزنی از خود نشان دادند. مطالعات بارگذاری و رهایش دارو نشان می‌دهد که رابطه مستقیمی بین میزان داروی موثر بارگذاری شده و اندازه منافذ چارچوب کووالانسی-آلی وجود دارد شکل ۸. میزان بارگذاری موفق دارو (تا ۳۰ درصد وزنی) هنگام بارگذاری PI-COF-2 با 5-FU مشاهده می‌شود و منجر به سمیت سلولی برجسته در رده سلولی MCF-7 می‌شود [۱۹].

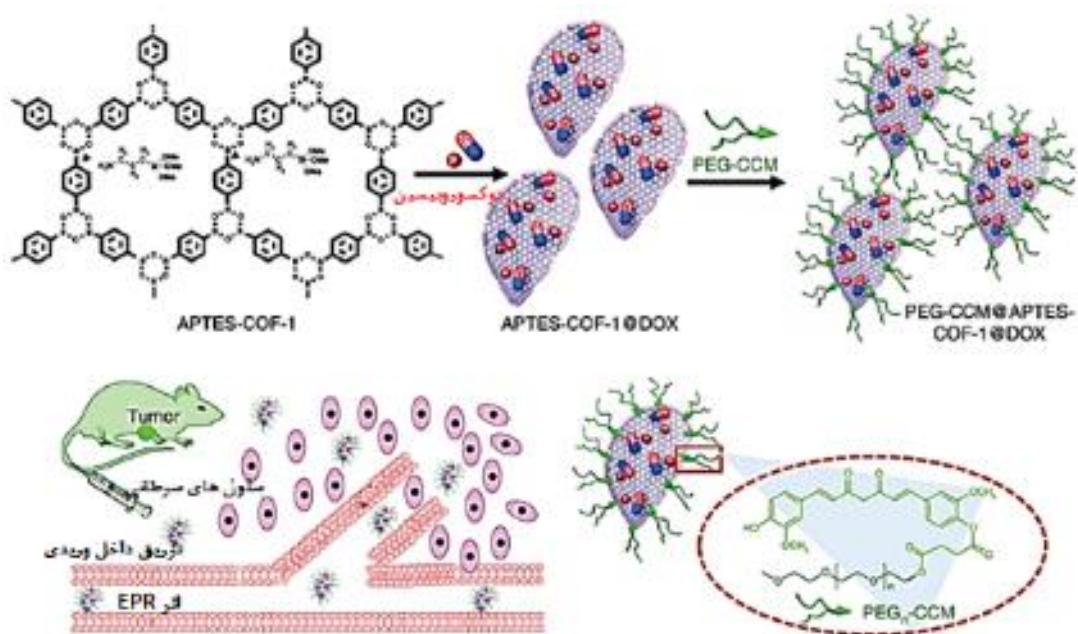


شکل ۸- پروفیل رهایش داروی ۵-فلوروسیل از PI-2-COF و PI-3-COF [۱۹].

در سال ۲۰۱۸ ژانگ^۱ و همکارانش نانوکامپوزیت‌های متشکل از مشتقات کورکومین اصلاح شده با پلی‌اتیلن گلایکول و چارچوب‌های کووالانسی-آلی عامل‌دار شده با آمین (PEG-CCM@APTES-COF1) توسعه دادند شکل ۹. از این سامانه برای ارزیابی‌های درون‌تنی و برون‌تنی ویژگی‌هایی مانند میزان بارگذاری، حفظ پایداری دارو و انتشار دارو استفاده شد. چارچوب کووالانسی-آلی عامل‌دار شده با آمین آبتگریز است که منجر به بارگذاری ناکارآمد دوکسوروبیسین آبتگریز می‌شود. نانوکامپوزیت‌های PEG-CCM@APTES-COF1 قابلیت بارگذاری قابل توجه بالای ۹/۷۱ درصد وزنی و بازدهی

¹ Zhang

کپسوله شدن بالای ۹۰/۵ درصد را نشان داد. سیستم انتقال دارو به طور قابل توجهی رشد سلول‌های HeLa را با غلظت‌های پایین دوکسوروبیسین در مقایسه با گروه‌های کنترل، که تاثیر معنی داری بر رشد سلول نشان ندادند، مهار کرد. تزریق نانوحامل‌های بارگذاری شده با دوکسوروبیسین افزایش کارایی ضد توموری را از طریق درمان ترکیبی جذب سلولی هدفمند به دلیل کپسوله کردن PEG-CCM و همچنین رهایش دوکسوروبیسین نشان داد. همچنین اصلاح سطحی این سیستم با PEG-CCM گردش خون طولانی مدت را در موش و افزایش زیست سازگاری نانوحامل از خود نشان داد. در نتیجه این سیستم قابلیت هدف قرار دادن تومور عالی و رهایش داروی کنترل شده در سطوح مختلف pH از خود نشان داد [۲۰].



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

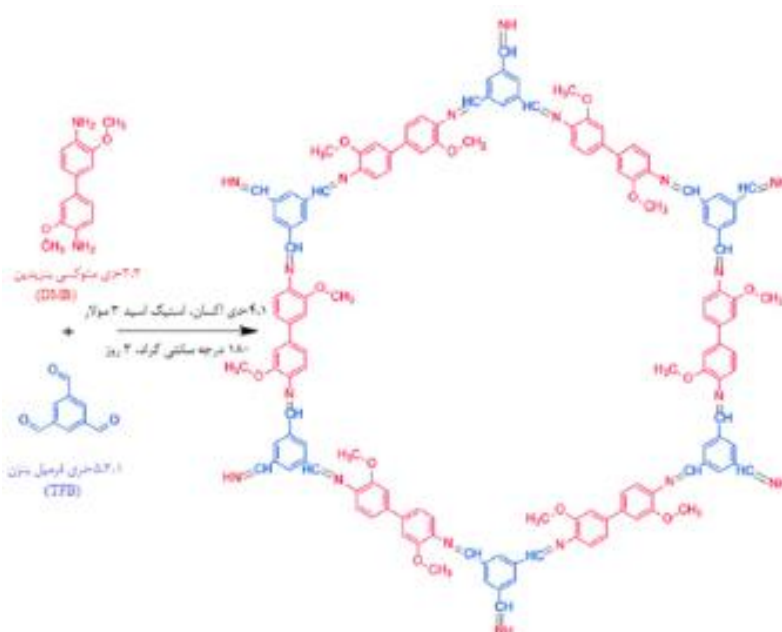
آکیوز^۱ در سال ۲۰۱۹ با استفاده از ۳،۳-دی متوکسی بنزیدین^۲ و ۵،۳،۱-تری فورمیل بنزن^۳ در مخلوطی از حلال‌های ۴،۱-دی-اکسان و استیک اسید آبی در لوله ماده DT-COF را با پیوندهای ایمین سنتز کرد. این ماده در محیط آبی، بازی و DMA پایدار ماند. شکل ۱۰ این نانوحامل با پیوندهای ایمین با کاربوپلاتین بارگذاری شد تا توانایی آن به عنوان یک نانوحامل برای

¹ akyuz

² 3,3'-dimethoxybenzidine

³ 1,3,5-triformylbenzene

حمل و رهایش داروی ضدسرطان مورد ارزیابی قراربگیرد. CP-DT-COF در pH=۷/۴ که pH فیزیولوژیکی سلول‌های سالم است و pH=۵ که pH فیزیولوژیکی سلول‌های سرطانی است برای تعیین رهایش تجمعی دارو بررسی شد. مشخص شد که نرخ رهایش دارو در pHهای مختلف، متفاوت است. این نانوحامل در pH سلول‌های سرطانی داروی کاربوپلاتین را آزاد کرد و رفتار رهایش داروی پاسخ به pH از خود نشان داد [۲۱].



شکل ۱۰- شماتیکی از سنتز DT-COF [۲۱].

در پژوهش دیگری در سال ۲۰۱۹، لین^۱ و همکارانش داروی دوکسوروبیسین و TAPB-DMTP-COF را در یک سیستم بارگذاری دارو با استفاده از روش تک-ظرف^۲ ترکیب کردند تا COF و داروها به روشی ساده جمع‌آوری شود. نتایج آزمون تبدیل فوریه مادن قرمز نشان داد که داروی دوکسوروبیسین و چارچوب کووالانسی-آلی به خوبی با یکدیگر پیوند داده‌اند. با توجه به شدت جذب دوکسوروبیسین در آزمون اسپکتروفتومتر مرئی ماورا بنفش میزان بارگذاری دارو در این سیستم حدود ۳۲/۱ درصدوزنی به دست آمد. آزمون درون‌تنی با تزریق داخل توموری روی موش انجام شد و نتایج نشان داد

¹ Lin

² One-pot

که این سیستم اثر بالایی در مرگ سلولی بر سلول‌های سرطانی دارد [۲۲،۲۳].

گائو^۱ و همکارانش در سال ۲۰۲۱، مهندسی سطح نانوذرات پلی‌دوپامین با چارچوب کووالانسی-آلی را به صورت یک نانوبستر هسته-پوسته برای افزایش دارورسانی و ویژگی پاسخ به محرک توسعه دادند. نانوبستر PDA@COF به دلیل ساختار متخلخل و وجود مکان‌های عاملی فراوان در منافذ، قابلیت بارگذاری دارویی بالایی از خود نشان دادند. در این مطالعه کاهش نشت زودرس دارو از بستر PDA@COF بارگذاری شده با داروی دوکسوروبیسین در مقایسه با خود نانوذرات پلی-دوپامین قابل مشاهده بود. این گروه با اضافه کردن IR808 و پوشش F127-FA باعث ایجاد یک نانوسیستم با قابلیت هدف قراردادن تومور شدند که قابلیت تشخیص مکان واقعی نانوحامل با استفاده از تصویربرداری دارو بود. داروی بارگذاری شده در این سیستم توانایی آزادسازی دارو در محیط اسیدی تومور را داشت و رهایش دارو می‌توانست توسط فرآیند تبدیل فتوترمال توسط هسته‌های پلی‌دوپامین تسهیل شود که تجمع داروی درون هسته را به دلیل افزایش رهایش داروی دوکسوروبیسین و تسهیل انتشار درون سلولی تقویت می‌کند [۲۴].

چالش‌های چارچوب‌های کووالانسی-آلی در دارورسانی

محدودیت‌های ذاتی این مواد شامل پایداری فیزیولوژیکی پایین، هدف قراردادن غیر اختصاصی و نفوذپذیری کم غشای سلولی استفاده از این مواد را در کاربردهای دارورسانی با مشکل مواجه می‌کند و باعث شده‌است که تحقیقات در این زمینه در مراحل ابتدایی خود باقی بماند [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 منجر به ماندگاری محدود آن‌ها می‌شود. از طرف دیگر چارچوب‌های کووالانسی-آلی که شامل پیوندهای برگشت‌ناپذیر هستند ممکن است به سختی در داخل بدن تجزیه شوند و فراوانی ذرات چارچوب‌های کووالانسی-آلی در داخل بدن ممکن است خطرات جدی برای سلامتی فرد ایجاد کند. بنابراین ارزیابی تجزیه این نانوحامل‌ها در شرایط درون‌تنی و برون‌تنی به طور کامل ضروری است تا پایداری و

¹ Gao

ماندگاری آن‌ها به تعادل برسد. تکمیل عملکرد موردنظر و تخریب در زمان مناسب به عنوان ایده‌آل‌ترین حالت در نظر گرفته می‌شود [۶].

اگرچه چارچوب‌های کووالانسی - آلی ظرفیت بالای بارگذاری دارو و رهایش آن به دلیل ساختار متخلخل، سطح ویژه بالا و برهمکنش $\pi-\pi$ خود دارند، اما گاهی بارگذاری بالای دارو منجر به رهایش کند آن از ناو حامل می‌شود که باعث تجمع ناکافی دارو در محل موردنظر می‌گردد. این محدودیت ذاتی اغلب باعث شکست روند درمان و ایجاد مقاومت دارویی می‌شود. این موضوع موجب به وجود آمدن محدودیت در کاربردهای عملی چارچوب‌های کووالانسی-آلی در کاربردهای ضدسرطان می‌شود [۲۵]. همچنین فقدان ارزیابی‌های سم‌شناسی بلندمدت در شرایط برون‌تنی و درون‌تنی و پایداری بیولوژیکی آن‌ها شکافی در استفاده از پتانسیل حداکثری آن‌ها را موجب می‌شود. عدم مشخصه‌یابی کافی این مواد سطحی از عدم قطعیت را در مورد تعامل آن‌ها با سلول‌ها ایجاد می‌کند. اطلاع از خصوصیات 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 آنجاییکه بسیاری از مونومرهای مورد استفاده در سنتز این مواد ممکن است سمی باشند، مطالعات بیشتری در تجزیه زیستی و زیست‌سازگاری این مواد 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 زیست پزشکی به مراحل سنتز دقیق‌تری نیاز است.

نتیجه گیری:

چارچوب‌های کووالانسی - آلی گونه‌ای از مواد پلیمری متخلخل ۲ یا ۳ بعدی هستند که به صورت ورقه‌های آلی به شکل لایه‌های روی هم چیده شده‌اند. این دسته از مواد به دلیل ویژگی‌های مانند سطح ویژه و تخلخل قابل توجه، پایداری حرارتی بالا، امکان عامل‌دار شدن با گروه‌های عاملی و زیست‌سازگاری بالا در کاربردهای پزشکی مانند زیست حسگرها، تصویربرداری فلورسانس و دارورسانی مورد توجه قرار بگیرند. آرایه‌های ستونی π موجود در ساختار این مواد سبب شده

است تا به گزینه مناسبی برای کاربردهای دارورسانی تبدیل شوند. مطالعه بر روی چارچوب‌های کووالانسی-آلی در کاربردهای دارورسانی برای اولین بار در سال ۲۰۱۵ صورت گرفت. این مواد در پژوهش‌های انجام شده ظرفیت بالای بارگذاری دارو از خود نشان داده‌اند و همزمان رهایش داروی قابل توجهی نیز داشته‌اند که نشان دهنده برتری این نانوحامل در مقایسه با دیگر نانوحامل‌های مطالعه شده در زمینه دارورسانی و چالش‌های موجود در آن‌ها شامل ظرفیت بارگذاری پایین دارو و یا میزان رهایش دارو پایین می‌باشد. اگرچه فقدان ارزیابی‌های مناسب در رابطه با سمیت طولانی مدت این مواد و همچنین تجزیه این مواد و برهمکنش آن با سایر ارگان‌های بدن به عنوان یک چالش اساسی در کاربرد این مواد به شمار 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 Comm.*, **41**, 1900570, 2020.
2. Das S.K., Mishra S., Manna K., Kayal U., Mahapatra S., Saha K.D., Dalapati S., 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., Zhang W., 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., Yang G., 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 Advances.*, **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. Zhao F., Liu H., Mathe S.D.R., Dong A., and Zhang J., Covalent Organic Frameworks: From Materials Design to Biomedical Application, *Nanomater.*, **8**, 15, 2018.

9. Bhunia S., Deo A.K., and Gaharwar A.K., 2D Covalent Organic Frameworks for Biomedical Applications, *Adv Func Mat.*, **30**, 2002046, 2020.
10. Waller P.J., Gándara F., and Yaghi O.M., Chemistry of Covalent Organic Frameworks, *Accounts chem res.*, **48**, 3053-3063, 2015.
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., Tao S., 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., Tang B., et al., 3D Hydrazone- Functionalized Covalent Organic Frameworks as pH- Triggered Rotary Switches, *Nanomicro smll*, **17**, 2102630, 2021.
15. Zhou S., Meng T., Hu D., Zhu Y., Huang C., Song M., Gao S., et al., Characteristic Synthesis of a Covalent Organic Framework and its Application in Multifunctional Tumor Therapy, *ACS Applied Bio Materials.*, **5**, 59–81, 2021.
16. Mitra S., Sasmal H.S., Kundu T., Kandambeth S., Illath K., Diaz D.D., and Banerjee R., Targeted Drug Delivery in Covalent Organic Nanosheets (CONs) via Sequential Postsynthetic Modification, *J. Am. Chem. Soc.*, **139**, 4513-4520, 2017.
17. 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.
18. Fang Q., Wang J., Gu S., Kaspar R.B., Zhuang Z., Zheng J., Guo H., 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., Zhao L., 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., and Jia X., 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., Wang M., et al., Covalent Organic Framework-Engineered Polydopamine Nanoplatfrom 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. and Dong Y.B., 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., Yang G., et al., Donor-Acceptor Structured Photothermal COFs for Enhanced Starvation Therapy, *J. Chem. Eng.*, **442**, 135963, 2022.