

# نامگذاری، طبقه‌بندی و کاربردهای MOFها (چارچوبهای فلز - آلی) در دارورسانی و مهندسی بافت همراه با چشم‌اندازهای آینده در زیست‌پزشکی: یک جمع‌بندی کلی

میلاذ پناهی پرچین سفلی<sup>۱</sup>، شیما اُستوار<sup>۲\*</sup>، نسترن مقدس جعفری<sup>۳\*</sup>، بهاره درزی<sup>۴\*</sup>، هدیه تقی‌زاده<sup>۵</sup>

## چکیده:

فناوری نانو، به‌عنوان یک زمینه‌ی در حال پیشرفت علم، دائماً نقش خود را در زیست‌پزشکی با معرفی نانوپلتفرم‌های جدید در طول زمان گسترش می‌دهد. چارچوب‌های فلز-آلی در مقیاس نانو (sFOMN) جامدات ترکیبی (هیبریدی) متخلخل و متشکل از لیگاند‌های آلی و یون‌های فلزی یا خوشه‌های فلزی از طریق پیوندهای کئوردینانسی به هم متصل شده‌اند که این مواد بلوری بوده و حاوی تخلخل زیاد هستند. چارچوب‌های فلز-آلی به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد خود از جمله حجم منافذ زیاد، سطح ویژه بالا، اندازه‌ی منافذ قابل تنظیم، قابلیت چندکاره‌ای، ترکیب شیمیایی، اندازه، شکل، عامل‌دار کردن آسان سطح، سنتز آسان، زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، حلالیت در آب، ترکیب‌بندی بسیار متنوع، پایداری شیمیایی بالا و راندمان بالای بارگذاری دارو توجهات زیادی را به خود جلب کرده و به یک ماده‌ی امیدوارکننده در زمینه‌ی زیست‌پزشکی تبدیل شده‌اند. طبقه‌بندی FOMها در حالت کلی بسیار محدود صورت گرفته است، اما در اینجا توضیح مفصلی از بکارگیری FOM در داروسازی، درمان بیماری و سیستم‌های انتقال دارو پیشرفته داده شده است؛ بخصوص، خلاصه‌ای از داروسازی زیستی و کنترل کیفیت سیستم‌های دارورسانی مبتنی بر این مواد، به همراه موضوعات مهمی که باید به آن پرداخته شود، ارائه شده است. در این مقاله، یک مرور کلی از سیستم‌های دارورسانی (sSDD) مبتنی بر FOM، به همراه چشم‌اندازهای آن ارائه می‌دهیم؛ که با نامگذاری و طبقه‌بندی این مواد براساس نوع فلزات و لیگاند‌های تشکیل‌دهنده‌ی آن صورت گرفته است. سپس، روش‌های بارگذاری دارو، کاربردها، داروسازی زیستی ذکر می‌شود. همچنین در پایان به‌طور مختصر به ایمنی و ارزش افزوده‌ی FOMها در مقایسه با مواد تعیین شده برای کاربردهای بالینی پزشکی ترمیمی پرداخته می‌شود، زیرا به ندرت به جنبه‌های ترمیم بافت یا ترکیب بهتر با ایمپلنت FOMها پرداخته شده است.

## ش. استوار، ب. درزی

پردیس دانشکده‌های فنی

دانشگاه تهران

گروه مهندسی شیمی

[bahareh.darzi@ut.ac.ir](mailto:bahareh.darzi@ut.ac.ir) ; [Ostovar.shima@ut.ac.ir](mailto:Ostovar.shima@ut.ac.ir)

## ن. مقدس جعفری

پردیس دانشکده‌های فنی

دانشگاه تهران

گروه مهندسی پلیمر

[nastaran.moghadas@ut.ac.ir](mailto:nastaran.moghadas@ut.ac.ir)

## م. پناهی پرچین سفلی

دانشکده‌ی علوم و فنون نوین

گروه مهندسی علوم زیستی

دانشگاه تهران

## ش. استوار، ن. مقدس جعفری، ب. درزی، ه. تقی‌زاده

پردیس دانشکده‌های فنی

دانشگاه تهران

## ش. استوار، ب. درزی

گروه مهندسی شیمی

دانشگاه تهران

## ن. مقدس جعفری، ه. تقی‌زاده

گروه مهندسی پلیمر

دانشگاه تهران

## فهرست

- ۱- مقدمه .....
- ۲- نامگذاری MOFها .....
- ۳- طبقه‌بندی MOFها .....
- ۳-۱- طبقه‌بندی براساس یون‌های فلزی .....
- ۳-۱-۱- Cr-MOFها .....
- ۳-۱-۲- Fe-MOFها .....
- ۳-۱-۳- Zn-MOFها .....
- ۳-۱-۴- Zr-MOFها .....
- ۳-۱-۵- K-MOFها .....
- ۳-۱-۶- Cu-MOFها .....
- ۲-۱- طبقه‌بندی براساس لیگاندهای آلی .....
- ۴- کاربردهای MOFها در درمان و داروسازی .....
- ۴-۱- سیستم‌های MOF برای درمان بیماری‌ها .....
- ۴-۲- کاربردهای دارویی .....
- ۵- کاربرد MOFها یا مواد زیستی مبتنی بر MOF در مهندسی بافت و پزشکی ترمیمی (TERM) .....
- ۵-۱- MOF برای ایمپلنت‌های ارتوپدی .....
- ۵-۱-۱- زیست‌فعال طبیعی MOFها و تأثیر بر بیولوژی بافت استخوان .....
- ۵-۱-۲- افزایش فعالیت بیولوژیکی MOFها از طریق بارگذاری دارو برای بازسازی استخوان .....
- ۵-۲- MOFها برای ایمپلنت‌های قلبی عروقی .....
- ۵-۳- مواد بیولوژیکی مبتنی بر MOF برای مراقبت از زخم پوستی .....
- ۵-۴- MOFs برای مهندسی بافت عصبی و ایمپلنت‌ها .....
- ۶- بحث و نتیجه‌گیری همراه با چشم‌اندازهای .....
- ۷- مراجع .....



شیما استوار دانشجوی ارشد مهندسی بیوتکنولوژی در پردیس دانشکده‌های فنی دانشگاه تهران در ایران می‌باشد. وی برگزیده‌ی چهارمین دوره‌ی نانو استارت‌آپ ستاد ملی نانو است که در این مسابقه با طرح «بیوپار به عنوان خوراک دام» با شرکت دانش‌بنیان ارشیا گستر همکاری کرده است. در حال حاضر، او در زمینه‌های زیادی از جمله کاربرد میکرونیویدل در داروسازی زیر نظر **دکتر احمدی** در بیمارستان قلب تهران، سنتز ژلما به عنوان چسب زیستی (به عنوان زخم‌پوش) زیر نظر **دکتر زینب صالحی** و **دکتر رضوانی** و بیوسنتز نانوذرات (به خصوص مس) زیر نظر دکتر زینب صالحی در آزمایشگاه بیوتکنولوژی پردیس دانشکده‌های فنی دانشگاه تهران در حال تحقیق و پژوهش می‌باشد.



میلاد پناهی پرچین سفلی دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی شیمی گرایش زیست‌پزشکی در دانشکده‌ی علوم و فنون نوین دانشگاه تهران در ایران می‌باشد. تحقیقات کارشناسی ارشد وی بر روی طراحی و ساخت دستگاه‌های میکروفلوئیدیک برای سنتز نانوذرات برای استفاده در مهندسی بافت عصبی متمرکز است. در حال حاضر، او زیر نظر **دکتر فاطمه یزدیان** در دانشگاه تهران و **دکتر امیر شاملو** در دانشکده‌ی مهندسی مکانیک، آزمایشگاه زیست فناوری دانشگاه صنعتی شریف و همچنین زیر نظر **دکتر منا نوائی نیگجه** در دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران یک پژوهشگر تحصیلات تکمیلی است. همچنین او بر روی اصلاح کامپوزیت‌های دندان برای مهندسی بافت استخوان با دکتر نازنین اوجی و دکتر فاطمه یزدیان به صورت مشترک بین دانشگاه تهران و دانشگاه لندن UCL در حال تحقیق و پژوهش است. علایق تحقیقاتی وی میکروسیالات، اندام روی تراشه، چاپگر زیستی سه‌بعدی برای مهندسی بافت و کاربردهای چارچوب‌های فلز-آلی می‌باشد



نسترن مقدس جعفری دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی پلیمر گرایش فراورث در پردیس دانشکده‌های فنی دانشگاه تهران در ایران می‌باشد. از جمله پژوهش‌های وی در حوزه‌های زیستی در دوره‌ی کارشناسی ارشد می‌توان به ساخت زخم‌پوش‌های پوستی الکترواکتیو برپایه پلیمرهای زیست‌سازگار زیر نظر **دکتر سید حسن جعفری امان آبادی** و **دکتر وهاب الدین گودرزی** و همچنین تحقیقاتی در زمینه داروسازی هدفمند از طریق دندیرمها اشاره کرد. علاقه‌مندی‌های تحقیقاتی وی پی‌های میکروسوزنی پوستی، پرینت سه‌بعدی داربست‌های پلیمری، پلیمرهای خود ترمیم شونده و دارای حافظه‌ی شکلی و نیز چارچوب‌های فلز-آلی می‌باشد.



بهاره درزی دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی داروسازی در پردیس دانشکده‌های فنی دانشگاه تهران در ایران می‌باشد. وی در داروخانه‌ی دکتر روحانی، مدتی را به ساخت و بررسی داروهای ترکیبی و فرمولاسیون محصولات دارویی پرداخته است. در حال حاضر، فعالیت‌های پژوهشی وی در زمینه‌ی «ساخت بستر بیولوژیکی حامل داروهای موضعی» زیر نظر **دکتر محمدرضا مهرنیا** و همچنین «پیزوالکتریک‌های مورد استفاده در بافت قلب و عصب» زیر نظر **دکتر زینب صالحی** می‌باشد. از زمینه‌های تحقیقاتی مورد علاقه‌ی وی می‌توان به بیوتکنولوژی دارویی، مهندسی بافت و سیستم‌های دارورسانی اشاره کرد.



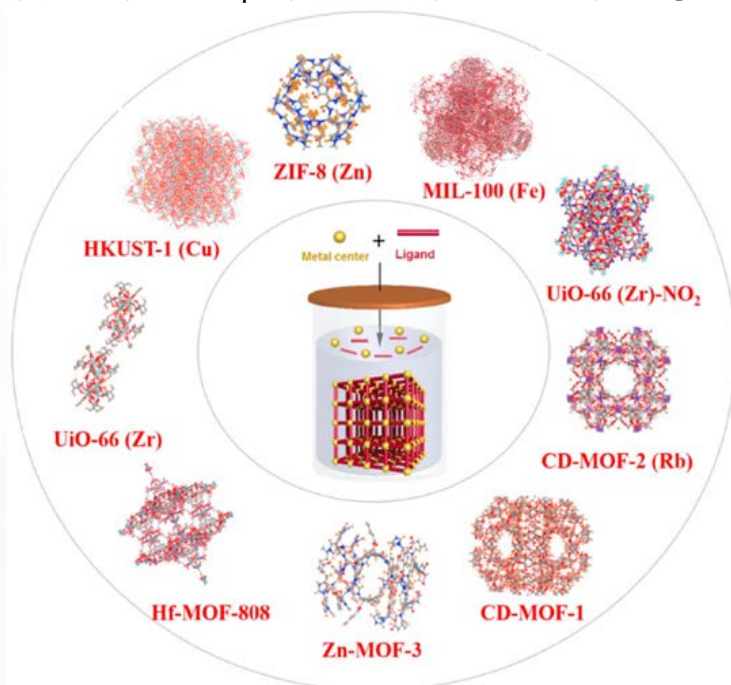
هدیه تقی‌زاده دانشجوی کارشناسی مهندسی پلیمر در پردیس دانشکده‌های فنی دانشگاه تهران در ایران می‌باشد. علاقه‌مندی‌های او در حوزه‌های کاربرد پلیمرها در زیست‌پزشکی، پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر، مهندسی بافت و چارچوب‌های فلز-آلی می‌باشند.

## ۱- مقدمه

با توسعه روزافزون فناوری نانو و نانوپزشکی، تلاش‌ها برای ساخت نانو پلتفرم‌هایی برای رهایش کنترل شده داروها به منظور بهبود اثربخشی درمانی و به حداقل رساندن عوارض جانبی متمرکز شده است. پیشرفت فزاینده در علوم مواد، توانمندسازی طراحی ساختارهای جدید نانو ساختار از طریق روش‌های سنتز جدید برای کاربردهای پیشرفته‌ی زیست‌پزشکی است. تاکنون، مواد مختلفی برای دارورسانی از جمله مواد آلی (مانند لیپوزوم‌ها، ذرات پلیمری، پلیمرها، دندریمرها، سیکلودکسترین و...)، مواد معدنی (مانند گرافن، نقاط کوانتومی، اکسید آهن و غیره) به کار برده شده است. مواد آلی معمولاً دارای خواصی مانند زیست‌تخریب‌پذیری خوب، سمیت کم، قابلیت اصلاح شیمیایی و غیره هستند، اما در کنترل میزان رهایش داروها مناسب نیستند. برعکس، مواد معدنی دارای خروجی فوتون بالا، ثبات نوری و خواص مغناطیسی مطلوبی هستند، اما زیست‌سازگاری آن‌ها اغلب نیاز به بررسی بیشتر دارد. درحالی‌که زیست‌سازگاری و بازده بارگذاری بالا حامل‌های آلی مانند لیپوزوم‌ها و مایسل‌ها آن‌ها را به کاندیدای کارآمدی برای دارورسانی تبدیل کرده است و هزینه تولید بالا، رهایش دارو، اکسیداسیون و هیدرولیز فسفولیپید مورد استفاده و نیمه عمر کوتاه هنوز به عنوان چالش‌های اصلی چنین حامل‌هایی باقی‌مانده است. علاوه بر این، نانوحامل‌های غیرآلی، مانند سیلیکای مزوپور و MOF ها، دارای پایداری بیشتر، مساحت سطح زیاد و ظرفیت بارگذاری مطلوب دارو هستند. چارچوب‌های فلز-آلی (MOFs) مواد بلوری متخلخل پیشرفته‌ای هستند که با پیوند کئوردینانسی بین خوشه‌های فلزی مختلف (مانند رأس‌ها) و لیگاندهای آلی چندوجهی (چند موضعی) در یک آرایه نامتناهی ساخته شده‌اند که نوعی ماده ترکیبی آلی-معدنی اند. چارچوب‌های فلز-آلی به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد خود از جمله حجم منافذ زیاد، سطح ویژه بالا (Brunauer-Emmett-Teller (BET)، اندازه‌ی منافذ قابل تنظیم، قابلیت چندکاره‌ای، ترکیب شیمیایی، اندازه، شکل، عامل دار کردن آسان سطح، سنتز آسان، زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، حلالیت در آب، ترکیب‌بندی بسیار متنوع، پایداری شیمیایی بالا و راندمان بالای بارگذاری دارو توجهات زیادی را به خود جلب کرده و به یک ماده‌ی امیدوارکننده در زمینه‌ی زیست‌پزشکی تبدیل شده‌اند. عملکرد کپسولاسیون عالی چارچوب‌های فلز - آلی، آن‌ها را به یک بستر منحصر به فرد برای بارگذاری داروهای مختلفی مانند DOX، 5-Fu (5-fluorouracil)، بتاستروایدول، ید، نیتریک‌اکساید تبدیل کرده است. همچنین، در دسترس بودن مواد اولیه آن‌ها و فرایند سنتز ساده، آن‌ها را به فرمولاسیون‌های مقرون به صرفه برای کاربردهای زیست‌پزشکی تبدیل کرده است. به علاوه، داروها می‌توانند از طریق پیوندهای شیمیایی یا فیزیکی و از طریق فعل و انفعالات مختلف در حامل‌ها، از جمله پیوند هیدروژنی، نیروهای واندروالس، اثر  $\pi$ - $\pi$  بین حلقه‌های آروماتیک، فعل و انفعالات الکترواستاتیک، پیوندهای کئوردینانسیونی، پیوند کووالانسی

و غیره متصل شوند و مولکول‌های زیستی معمولاً از طریق روش‌های گوناگون در چارچوب‌های فلز - آلی گنجانده می‌شوند، از جمله اتصال سطحی، پیوند کووالانسی، کپسوله شدن در منافذ، کپسوله شدن درجا، تشکیل diO-MOF (چارچوب‌های فلز - زیست‌مولکول). در این بین MOF‌های پاسخگو به محرک‌ها دارای مزیت و پتانسیل زیادی برای کنترل رهایش محتویات خود در تماس با محرک‌های داخلی یا خارجی هستند. تمایل انتشارات، افزایش نمایی مرتبط با MOF‌ها را در بازه زمانی ۲۰۰۶ تا ۲۰۲۰ آشکار می‌کند. این روند نشان می‌دهد که MOF‌ها، سیستم‌های جدید جذاب با پتانسیل بالا در دارورسانی هستند. امروزه بیش از ۲۰۰۰ چارچوب متنوع MOF در پایگاه داده Cambridge گزارش شده است. در سال‌های اخیر، مطالعات گزارش داده‌اند که برخی از چارچوب‌های فلز-آلی نه تنها می‌توانند به عنوان حامل دارو استفاده شوند، بلکه به دلیل یون‌های فلزی آزاد شده همزمان با تخریب چارچوب آن‌ها، دارای اثرهای دارویی درمانی خاصی هستند. این مواد در جنبه‌های مختلف مانند ذخیره مواد، جداسازی، تصفیه، کاتالیست، سنجش، تصویربرداری زیستی، ذخیره انرژی، دارورسانی (درمان انواع بیماری‌ها از طریق دارورسانی به چشم، ریه)، حسگرهای زیستی، حسگرهای نوری الکترونیکی / الکترومغناطیسی، مهندسی بافت (استفاده در کامپوزیت‌های دندان، ترمیم بافت استخوانی، استفاده در ترمیم پوست) و غیره مورد استفاده قرار می‌گیرند. با این حال، در شرایط *in vivo* کپسوله‌سازی و رهایش ناکارآمد دارو از چارچوب‌های فلز - آلی در محل تومور از جمله چالش‌های اصلی برای کاربرد زیست پزشکی آن‌ها است. برای غلبه بر این مشکل، بسیاری از انواع محرک‌ها، از جمله PH، HSG، گلوکز، ATP، یون، نور، H<sub>2</sub>S، مغناطیسی، حرارتی، فشار و غیره به کار گرفته شده‌اند. اخیراً نیز مطالعه‌هایی درباره‌ی تمرکز بر روی MOF‌ها به عنوان جزء زیست فعال برای کمک به مهندسی بافت و تقویت بالینی یا درمان‌های آینده در پزشکی ترمیمی صورت گرفته و خلاصه‌ای از روش‌های سنتز مناسب برای آزمایشگاه‌های پزشکی ترمیمی (TERM) و ویژگی‌های مهم MOFs مربوط به مواد زیستی ارائه شده است. استفاده از MOF‌ها براساس اندام مورد نظر (استخوان، عروق قلبی، پوست و بافت عصبی) و اینکه آیا MOF‌ها به عنوان مواد ذاتی زیست فعال یا به عنوان وسیله انتقال دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند، طبقه‌بندی می‌شود. یک چارچوب ترکیبی معمولی، (dobdc)Mg-MOF-74،  $[M_2^+ = Mg^{2+}, Co^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}]$ ، می‌تواند منیزیم (Mg) را در محلول آزاد کند که منیزیم یکی از مهم‌ترین عناصر در بدن انسان است، یک حامل حیاتی برای سنتز طبیعی ماتریس استخوان می‌باشد. منیزیم در ایجاد چسبندگی، رشد، تکثیر استئوبلاست‌ها و کانی‌سازی بیش‌تر استخوان شرکت می‌کند. علاوه بر این، منیزیم می‌تواند التهاب را با کاهش عوامل پیش التهابی و تنظیم بیش‌تر سایتوکین‌های ضدالتهابی از بین ببرد. از زمانی که برای اولین بار مطرح شدند، توجهات گسترده‌ای را به خود جلب کردند. بنابراین، نتایج نشان می‌دهد که Mg-MOF-74 حامل خوبی برای رساندن منیزیم و کتوپروفن است. کتوپروفن به عنوان داروی مورد تأیید استفاده بالینی توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) بیش از ۳۰ سال است که مورد استفاده قرار گرفته است و از نظر اکوتوکسیکولوژیکی ایمن می‌باشد. با این حال مقاله‌های منتشر شده در زمینه‌ی مهندسی

بافت و پزشکی ترمیمی ماهیتی توضیحی دارند، اما تجزیه و تحلیل سیستماتیک محیط‌کشت انجام شده است و یک دید کلی از جهت تحقیق در حال ظهور تا نقطه نگارش به مخاطب ارائه می‌دهند. با اینکه تعدادی از مطالعه‌های عالی منتشر شده است، مطالعه‌های آینده باید ایمنی و ارزش افزوده MOFها را در مقایسه با مواد تعیین شده برای کاربردهای بالینی TERM به وضوح مشخص کند. گستره‌ی مقاله‌های منتشر شده به وضوح از «کاربرد زیست‌پزشکی» عمومی MOFها که عمدتاً بر رهایش دارو یا کاربردهای تشخیصی محدود شده است و جنبه‌های ترمیم بافت یا ترکیب بهتر ایمپلنت را شامل نمی‌شود.



نمایی از انواع چارچوب‌های فلز-آلی و اجزای تشکیل دهنده‌ی آن

## ۲- نامگذاری MOFها

چارچوب‌های فلز - آلی ابتدا توسط ریچارد رابسون و همکارش در سال ۱۹۸۹ به عنوان چارچوب‌های پلیمری نامحدود متشکل از بخش‌های میله مانند سه‌بعدی مطرح شد. سپس، یاگی و همکاران، یک ترکیب کئوردینانسی دو بعدی را که از یک لیگاند آلی صلب، تری‌مسیک اسید (BTC) و یک فلز واسطه‌ی Co (کبالت) سنتز شده بود، در سال ۱۹۹۵ آن را چارچوب‌های فلز - آلی (MOF) نامیدند. این اولین بار بود که مفهوم چارچوب فلز - آلی به طور رسمی پیشنهاد شد از آن زمان، MOFها به سرعت رشد کردند و بسیاری خانواده‌ی چارچوب‌های فلز - آلی (معروف به سری چارچوب‌های فلز - آلی) به وجود آمدند. اگرچه انواع مختلفی از سری چارچوب‌های فلز - آلی وجود دارد، اما هیچ استاندارد مستقیمی برای طبقه‌بندی و نامگذاری MOFها وجود ندارد. نامگذاری عمدتاً چهار جنبه را دنبال می‌کند: (۱) ترکیب مواد؛ (۲) گروه‌های عاملی؛ (۳) ساختار؛ (۴) آزمایشگاه/مؤسسه. به طور کلی، سری‌های یکسان چارچوب‌های فلز - آلی اغلب با یک روش یکسان تهیه می‌شوند و نام اعضا در قسمت ابتدا یکسان است، در حالی که در عدد آخر برای تمییز دادن، متفاوت هستند. به عنوان مثال، یاگی و همکاران سری MOF بیضوی (IRMOF) تهیه کردند، در این سری "IR" مخفف "isorecticular" است و معمولاً "IRMOF-n" نامیده می‌شود. بدیهی است که نامگذاری IRMOF-n براساس عملکرد MOF و عدد "n" براساس ترتیب آماده‌سازی است. با این حال، همه نامگذاری‌ها به این شکل نیستند. به عنوان مثال، "MIL" در "MIL-n" مخفف "of Institut Lavoisier" است، این روش نامگذاری توسط برخی از محققین پذیرفته شده است. در بیش‌تر موارد، عدد "n" نشان‌دهنده

شماره سریال آماده‌سازی است، در حالی که گاهی اوقات این عدد به صورت دلخواه انتخاب می‌شود. به عنوان مثال، MOF-5 با توجه به ساختار زئولیت MSZ-5 نامگذاری شده است.

### ۳- طبقه‌بندی MOFها:

MOFها با استفاده از پیوند دهنده‌ها و فلزات متنوع ساخته می‌شوند که ساختار و ویژگی‌های پلی‌تروپیک آن‌ها را تعیین می‌کنند (شکل ۳). علاوه بر این، پیونددهنده و خوشه‌ی فلزی با پیوندهای سست کئوردیناسیون تجمع یافته و در نتیجه تجزیه‌پذیری زیستی را افزایش می‌دهند. با این حال، یک تعادل ظریف بین تجزیه‌پذیری و پایداری کافی در محیط‌های بیولوژیکی باید تضمین شود. با انتخاب مناسب یون فلزی و پیوند دهنده آلی، به کاربردهای خاصی می‌توان دست یافت؛ مانند پاسخگویی به محرک‌ها در دارورسانی، به pH، مولکولی، گرما و فشار. در ادامه، MOFهایی که بیش‌تر برای DDSها مورد بررسی قرار گرفتند، براساس وجود اجزا و ویژگی‌های مشخص در فرمولاسیون، طبقه‌بندی می‌شوند.

### ۳-۱- طبقه‌بندی توسط یون‌های فلزی

از آنجا که انتخاب لیگاندها و یون‌های فلزی عملاً نامحدود است، انواع یون‌های فلزی و پیونددهنده‌های آلی برای سنتز هزاران MOF طراحی و انتخاب شدند. وقتی از MOFها در زمینه‌ی SDDها استفاده می‌شود، زیست‌سازگاری و سمیت که ارتباط نزدیکی با درصد ترکیب دارند، باید از قبل به طور جامع مورد مطالعه قرار گیرد. متوسط دوز کشنده (DL<sub>50</sub>) معمولاً برای ارزیابی سمیت فلزات استفاده می‌شود. علاوه بر این، فلزات توصیه شده برای SDD با MOF عبارتند از: پتاسیم، روی، زیرکونیوم و آهن با DL<sub>50</sub> خوراکی به ترتیب ۰/۵۱۲، ۰/۵۳، ۴/۱، ۰/۵۴ و ۰/۵۴ گرم بر کیلوگرم. امروزه MOFهای مبتنی بر آهن، زیرکونیوم، پتاسیم و روی بیش‌ترین استفاده را در SDD دارند و انواع ضد سرطان، آنتی‌بیوتیک‌ها و داروهای ضدویروسی در تخلخل آن‌ها بارگذاری می‌شود. نکته قابل توجه این است که می‌توان داروها را در چارچوب‌های محفظه مانند MOF بارگذاری کرد که منجر به هم‌افزایی در مبارزه با بیماری‌ها می‌شود. بسیاری از نمونه‌های دیگر MOFها به عنوان حامل‌های دارویی در زمینه داروسازی گزارش شدند که امکان دستیابی به پیوندهای بالای دارو، افزایش حلالیت آن، بهبود پایداری، توانایی‌های هدف‌گیری و فراهمی زیستی بهتر را فراهم می‌کند.

### ۳-۱-۱ Cr-MOFها

شواهد بارگذاری دارو در MOFها در سال ۲۰۰۶ با استفاده از دو سیستم مدل، MOFهای مبتنی بر کروم (Cr-MOF) با نام‌های (Cr) MIL-۱۰۰ و (Cr) MIL-۱۰۱ که MIL مخفف Materials of Institute Lavoisier است، که از تریمرهای هشت‌وجهی فلزی و دی یا تری‌کربوکسیلیک اسید تشکیل شد نشان داده شدند. (Cr) MIL-۱۰۰ شامل یون‌های (III) Cr و ۱،۳، ۵- بنزن تری‌کربوکسیلیک اسید (BTC) یا تری‌مسیک اسید بود، در حالی که (Cr) MIL-۱۰۱ از ۱،۴- بنزن‌دی‌کربوکسیلیک اسید (BDC) یا ترفتالیک اسید و (III) Cr تشکیل شد. ایبوپروفن (IBU)، یک داروی مدل متداول، در Cr-MOFها بارگیری شد و ظرفیت بالای بارگیری دارو را نشان می‌داد که به ۱/۴ گرم IBU در هر گرم (Cr) MIL-۱۰۱ آبگیری شده رسید، در حالی که (Cr) MIL-۱۰۰ فقط ۰/۵۳ گرم IBU جذب کرد.

### ۳-۱-۲ Fe-MOFها

به دلیل سمیت Cr، MOFهایی که در بالا ذکر شدند، برای مصارف زیست‌پزشکی سازگار نیستند. بنابراین، MOFهای

مبتنی بر آهن (Fe-MOF) که MIL-53 (Fe) نامیده شده و براساس Fe (III) هشت وجهی و آنیون‌های ترفتالات بودند، بالاافاصله سنتز شدند. به دلیل سمیت پایین، انعطاف‌پذیری در ترکیب‌بندی و زیست‌تخریب‌پذیری، این مواد خود به خود به عنوان کاندیدهای آینده در دارورسانی ظاهر شدند. اولین Fe-MOF‌های با اندازه‌ی نانو، با موفقیت برای بارگذاری داروهای ضدتوموری یا رتروویروسی مورد استفاده قرار گرفت و در شرایط *In vitro* و *In vivo* مشخصه‌یابی شد، که قابلیت تجزیه‌پذیری، ایمنی زیستی و ویژگی‌های تصویربرداری آن‌ها را اثبات می‌کند. با توجه به انعطاف‌پذیری Fe-MOF‌ها، Leng و همکارانش، MIL-53 (Fe) غیرسمی و زیست‌سازگار را برای بارگذاری داروی ضدسرطان اوریدونین انتخاب کردند که ظرفیت بارگذاری دارو می‌تواند تا ۲۵/۵۶٪ (وزنی/وزنی) با زمان ره‌ایش پایدار بیش از ۷ روز برسد. علاوه بر این، Fe-MOF‌ها به منظور بارگذاری دارو و تصویربرداری مغناطیسی/فلورسانس به طور همزمان مورد بررسی قرار گرفتند. Fe-MOFs-5-NH<sub>2</sub> توخالی با ظرفیت بارگذاری دارو تا ۳۵٪ (وزنی/وزنی)، خاصیت ره‌ایش کنترل‌شده با pH را نشان داد. با توجه به وجود یون Fe (III)، MOF‌های به دست آمده عملکرد برجسته‌ای را در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) نمایش دادند، و پس از اصلاح با اسید فولیک (FA) و معرف فلورسنت، به دارورسانی هدفمند و تصویربرداری فلورسانس تحقق بخشیده شد. علاوه بر این، MIL-100 (Fe) به منظور ترکیب دو مهارکننده فعال ترانس کریپتاز معکوس نوکلئوزید تری فسفات، آزیدوتیمیدین تری فسفات و لامیوودین تری فسفات، به طور همزمان برای بهبود کارایی آنتی ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) استفاده شد. نسبت آزیدوتیمیدین تری فسفات/لامیوودین تری فسفات در MIL-100 (Fe) برابر بود که در بین درمان سه‌گانه‌ی تجاری سازی شده‌ی فعلی بر اساس پیش داروهای HIV، بارگذاری کلی دارو ۶/۹٪ (وزنی/وزنی) بود. پس از خشک کردن انجمادی، ذرات حامل دارو را می‌توان به مدت ۲ ماه حفظ کرد و خواص فیزیکوشیمیایی مشابه را نگاه داشت.

### Zn-MOF-3-1-3ها

MOF‌های مبتنی بر روی (Zn-MOF)، به صورت چهار MOF روی پیرازولات ایزو رتیکولار ZnBDP\_X، که متشکل از Zn (II) و پیوند دهنده‌های آلی عامل‌دار شده (H<sub>2</sub>BDP\_X، X = H، NO<sub>2</sub>، NH<sub>2</sub>، OH) ۱,۴-bis(۱H-pyrazol-۴-yl)-۲-X-benzene در سال ۲۰۱۶ برای مصارف خوراکی و تزریق داخل وریدی (کم‌تر از ۲۰۰ نانومتر) توسعه می‌باشد، توسط Rojas و همکارانش در سال ۲۰۱۶ برای مصارف خوراکی و تزریق داخل وریدی (کم‌تر از ۲۰۰ نانومتر) توسعه یافت. این خانواده ZnBDP\_X دارای شکل تتراگونال (چهار گوشه) و کانال‌های مربعی با دهانه آزاد منافذ ۱۱ آنگسترومی می‌باشد. آزمایش‌های *In vitro* دوام ساختاری و چسبندگی مطلوبی را در شرایط بیولوژیکی مربوطه نشان داد. سپس، دو نوع داروی ضدتومور، یعنی میتوکسانترون و (RAPTA-c) Ru (p-cymene) (۱,۳,۵-triaza-۷-phosphaadamantane)، در منافذ ZnBDP\_X محصور شد تا تأثیر ساختار عاملی مختلف بر بسته‌بندی و انتقال دارو بررسی شود. به منظور افزایش پایداری آبی و فعالیت درمانی MOF‌ها، Bag و همکاران، یک لیگاند بی‌کربوکسیلات محکم، (HYCDDDB) dibenzoic acid (۹-H carbazole-۳,۶-diyl) ۴,۴۰-، را برای تولید Zn-MOF‌ها ساختند. از طریق واکنش HYCDDDB و Zn (NO<sub>3</sub>)<sub>۲</sub>/۶H<sub>2</sub>O در دی متیل فرمامید (DMF)، یک MOF متخلخل [Zn<sub>۸</sub>(O)<sub>۲</sub>(CDDDB)<sub>۶</sub>(DMF)<sub>۴</sub>(H<sub>2</sub>O)] با قابلیت بارگیری عالی ۳/۵۳٪ (وزنی/وزنی) برای ۵-فلوروراسیل (۵-FU) ساخته شد. این MOF می‌تواند تا سه هفته در آب پایدار بماند. همچنین، سنجش MTT برای رده‌ی سلولی هیپاتوبلاستوما‌ی انسان (HepG۲) و سرطان سینه داکتال انسان (۴۳۵S-MDA-MB) به مدت ۲۱ ساعت انکوباسیون، ایمنی زیستی این MOF را نشان داد.



یکی دیگر از Zn-MOF ها به نام Zn-cpon-1 با چارچوب توپولوژیکی سه بعدی، با استفاده از آنیون  $\text{ClO}_4^-$  به عنوان تمپلیت و  $\text{H}_2\text{cpon}$  (نیکوتینیک اسید) به عنوان پیوند دهنده آلی تهیه شد. این Zn-cpon-1 با ارائه یک رفتار تحریک مضاعف و پاسخگو به pH، یک مجرای دارورسانی قابل تحسین بوده و ظرفیت بارگیری FU-5 در Zn-cpon-1 می تواند به ۴۴/۷۵٪ (وزنی/وزنی) برسد. مخصوصاً، رفتار آزادسازی دارو به خوبی با مدل توزیع Weibull مطابقت دارد، که می تواند توسط pH و حرارت دوگانه تحریک شود.

چارچوب های زئولیتیک ایمیدازولات (ZIF)، یک زیر خانواده از Zn-MOF ها، که با استفاده از Zn (II) و ایمیدازولات یا مشتقات آن متصل شدند، به طور گسترده ای در DDS ها استفاده می شوند [۴۸-۶۸]. Sun و همکارانش، از ZIF-8 برای بسته بندی سوکسینات فرار و آگریز  $\alpha$ -D-توکوفرول، توسط فرآیند یکجا استفاده کردند و نسبت بارگیری دارو به ۴۳/۰۳٪ (وزنی/وزنی) رسید.  $\alpha$ -tocopherol succinate@ZIF-8 به دست آمده، به دلیل پاسخگویی ZIF-8 به pH، سریعاً در محیط اسیدی تجزیه می شود. در نتیجه آن، رهایش براساس نیاز دارو برای شیمی درمانی تومور انجام می شود.

### ۳-۱-۴-Zr-MOF ها

از زمان کشف (UiO-66)  $\text{Zr}_6(\mu_3\text{-OH})_4(\text{BDC})_6$  (که مخفف University of Oslo است) با خوشه های  $\text{Zr}_6(\mu_3\text{-OH})_4(\text{CO}_2)_4$  و  $\text{Zr}_6(\mu_3\text{-OH})_4(\text{BDC})_6$  بنزن-دی کربوکسیلات (BDC)، توسط Cavka و همکاران در سال ۲۰۰۸، MOF های مبتنی بر زیرکونیوم (Zr-MOF)، عمدتاً  $\text{Zr}_6(\text{VI})$  کربوکسیلات ها، توجه روزافزونی به خود جلب کردند. با توجه به عدد اکسایش بالای Zr (VI) در Zr-MOF و پیوندهای کئوردیناسیون قوی بین لیگاندهای کربوکسیلات و Zr (VI) در اکثر Zr-MOF های مبتنی بر کربوکسیلات، این مواد دارای ثبات بی نظیری، به ویژه در پایداری هیدروترمال، هستند. بنابراین، بسیاری از MOF-Zr ها پایداری خود را در حلال های آلی و آب، و حتی در محیط های اسیدی، حفظ می کنند. علاوه بر این، با توجه به توزیع وسیع زیرکونیوم در طبیعت و سمیت *In vivo* کم (دوز کشنده خوراکی LD<sub>50</sub> تقریباً ۱/۴ گرم/کیلوگرم)، برای زیست پزشکی مناسب تلقی می شوند.

Zr-MOF ها در حوزه زیست پزشکی استفاده می شوند. به عنوان مثال، Abanades و همکارانش دریافتند که تحویل هم افزای دی کلرواستات و Zr-MOF از FU-5 به سلول های سرطانی می تواند سمیت سلولی را در شرایط *In vitro* تقویت کند. تنظیم اندازه ذرات، و مهم تر از همه، شیمی سطح می تواند سمیت سلولی را با تسریع اندوسایتوسیز توسط نفوذ در منفذ و دارورسانی سیتوپلاسمی بهبود بخشد. علاوه بر این، Li و همکارانش، UiO-66 دارای گروه های عاملی  $\text{NH}_2$  و  $\text{NO}_2$  را معرفی کردند تا تفاوت ظرفیت بارگذاری دارو و رفتار رهایش را بین آن ها مطالعه کنند. به طور جالبی، نتایج نشان داد که UiO-66-NH<sub>2</sub> دارای بیشترین بارگذاری کتوپروفن بوده و کمترین میزان رهایش را به دلیل قدرت بالای پیوند هیدروژنی و ویژگی های قلیایی  $\text{NH}_2$  نشان می دهد.

نوع دیگری از Zr-MOF، که Zr-fum نامیده می شود، از یک پیوند دهنده فومارات درون زا (ترشح تولید شده در داخل بدن) تشکیل شده و ساختار آن شبیه UiO-66 است. Zr-fum می تواند در محلول های آبی پایدار بماند، که پتانسیل بالای این ماده به عنوان DDS را نشان می دهد یک مولکول ضد سرطانی دی کلرواستات به عنوان تعدیل کننده با اندازه کنترل شده، با پیلود ۲۰٪ (وزنی/وزنی) در طول فرآیند ساخت به Zr-fum وارد شد. برخلاف Zr-fum، UiO-66 نشان داد که زیست سازگاری

به دلیل پیونددهنده فومارات درون‌زا افزایش یافته است. همچنین، کالسئین (calcein) تقلیدکننده دارو به طور مؤثرتری به سلول‌های هلا انتقال می‌یابند.

### ۳-۱-۵-MOF-Kها

Smaldone و همکارانش، ابتدا یک MOF خوراکی، تجدیدپذیر، بسیار متقارن و متخلخل، با سطح فوق‌العاده بالا را گزارش دادند که فقط با مواد خوراکی تهیه شده بود: یون‌های پتاسیم (K)، الکل (اتانول) و سیکلودکستین، که به آن چارچوب‌های فلز-آلی مبتنی بر سیکلودکستین (CD-MOF) می‌گویند. با توجه به ویژگی‌های ذاتی متخلخل آن‌ها، به جز ماهیت محلول در آب و غیرسمی، MOF-CDها کاربردهای وسیعی در زمینه زیست‌پزشکی دارند، که توجه بسیاری را به خود جلب کرده و به سرعت در حال توسعه است. تا به امروز، با استفاده از اشباع‌سازی، آسیاب کردن و کریستالیزاسیون همزمان، داروها با موفقیت در MOF-DCها بارگذاری شدند. به عنوان مثال، MOF-DCهای تعبیه شده با لانسوپرازول، با استفاده از یک روش کریستالیزاسیون همزمان بهینه که از طریق مونتاژ با  $\gamma$ -CD در حضور یون‌های K و با بارگذاری دارو تا ۲/۲۳٪ (وزنی/وزنی) انجام می‌شود، تولید شد. علاوه بر این، MOF-DCها می‌توانند فراهمی زیستی و حلالیت داروهای نامحلول را به طرز چشمگیری بهبود بخشند. He و همکارانش، گزارش دادند که آزیلسارتان (AZL) در MOF-CDها بارگذاری شده و فراهمی زیستی AZL در موش‌های Sprague-Dawley (SD)، ۷/۹ برابر افزایش یافت. همچنین، در مقایسه با داروهای خالص، حلالیت ظاهری AZL/CD-MOF، ۳۴۰ برابر افزایش داشت. علاوه بر این، قابل توجه است که از MOF-CDها در DDSهای خوراکی، داخل وریدی و حتی ریوی استفاده شده است.

### ۳-۱-۶-MOF-Cuها

MOFهای مبتنی بر مس (Cu-MOF) به دلیل دسترسی زیاد سایت‌های فلزی غیراشباع کئوردیناتیو، که جایگاه‌های اتصال قوی برای محتویات میهمان ایجاد می‌کنند، به عنوان میزبان‌های مناسبی برای سیستم‌های کامپوزیتی و MOF-guest@ زیستی منظم مورد بررسی قرار گرفتند. Sun و همکاران، لیگاند‌های ترکیبی Cu-MOFها، MOF-۲ و MOF-۳ را برای تحویل IBU و دوکسوروبیسین هیدروکلراید (DOX) ابداع کردند که با روش هیدروترمال و تغییر منطقی در نسبت دو لیگاند (BTC و ایزوفتالیک اسید) تهیه شده بودند. آن‌ها برای سلول‌های طبیعی انسان، سلول‌های ۲۹۳A جنینی کلیه (HEK ۲۹۳A) سمی نبودند و می‌توانستند دارو را بارگذاری کنند. آزمایش بارگذاری دارو نشان داد که MOFهای دارای لیگاند مخلوط، نسبت به MOFهای تک لیگاند ظرفیت بهتری در DDSها داشته و MOF-۲ با ۴۰٪ BTC و ۶۰٪ اسید ایزوفتالیک، دارای بهترین عملکرد در قابلیت دارورسانی بودند. با استفاده از ویژگی‌های Cu-MOFهای عامل‌دار شده با آمین، یک استراتژی مبتنی بر تلفن هوشمند (smartphone-based) برای تشخیص بصری فسفاتاز قلیایی توسط Hou و همکاران طراحی شد، که دارای تقلید اکسیداز و رفتار فلئورسانس است. این روش مبتنی بر فلورسنت می‌تواند برای تشخیص فسفاتاز قلیایی در نمونه‌های سرم مورد استفاده قرار گیرد، و چشم‌انداز وسیعی را برای تشخیص سایر نشانگرهای زیستی در نمونه‌های بالینی، براساس ارزیابی ایمونوسوربنت (ماده‌ی جذب‌کننده‌ی سیستم ایمنی) مرتبط با آنزیم براساس واسطه فسفاتاز (آنزیم موجود در بافت-های بدن) قلیایی، ایجاد کرد. همچنین، Cu-MOFها می‌توانند برای درمان آنتی‌باکتریایی استفاده شوند. برای نمونه، MOF-Cuهای متشکل از اسید گلووتاریک و مشتق پیریدین، فعالیت‌های ضدباکتریایی فوق‌العاده‌ای را بر انواع مختلف باکتری‌ها با

حداقل غلظت ضدباکتری بسیار کم انجام می‌دهند.

### ۳-۲- طبقه‌بندی براساس لیگاندهای آلی

یکی از مزیت‌های اصلی MOFها تنوع آن‌ها از نظر درصد ترکیب فلزات و پیونددهنده‌های آلی تشکیل‌دهنده است. مخصوصاً، پیونددهنده‌های آلی نقش اصلی در سازمان‌دهی سه‌بعدی سوپرامولکولی MOFها و همچنین خواص فیزیکی و شیمیایی آن‌ها دارند. کربوکسیلات‌ها و دیگر آنیون‌های آلی شامل فسفونات، سولفونات و ترکیبات هتروسیکل رایج‌ترین پیونددهنده‌های آلی هستند. در حقیقت، مشخص شده است که دامنه انتخاب پیونددهنده‌های احتمالی بسیار گسترده است. در میان آن‌ها، MOFهای متشکل از لیگاندهای کربوکسیلات، تقریباً نیمی از تمام مواد سنتز شده را تشکیل می‌دهند. در مورد MOFهای DDS، انتخاب اتصال‌دهنده نه تنها نقش تعیین‌کننده‌ای در طبیعت فیزیکی و شیمیایی MOFهای حاصله دارد، بلکه در پایداری آن‌ها در محیط‌های بیولوژیکی، تجزیه‌پذیری، فراهمی زیستی و سمیت نیز نقش دارد.

انتخاب اتصال‌دهنده منجر به کاربردها و ویژگی‌های منحصر به فرد MOF می‌شود. برای مثال، پیونددهنده‌های مبتنی بر پلی‌کربوکسیلیک اسید یا ایمیدازول به دلیل سمیت نسبتاً کمی که دارند، عمدتاً از ترشح متابولیکی و قطبیت بالا در شرایط فیزیولوژیکی ناشی می‌شود، به طور گسترده‌ای برای تهیه MOF در نظر گرفته می‌شوند. کربوکسیلات آهن همولوگ را می‌توان به طور ایمن از نظر زیستی، سنتز کرد. به شکل مشابهی، میزان بارگذاری دارو در MOFها و الگوهای رهایش تحت تاثیر پیونددهنده‌های آلی و گروه‌های عاملی مختلف قرار دارند. جالب این است که مولکول‌های فعال به عنوان پیونددهنده برای سنتز اصطلاحاً BioMOFها استفاده می‌شدند. این استراتژی نه تنها پیلودهای زیاد دارو را به دلیل خود-مونتاژی ذاتی مولکول‌های فعال ارائه می‌دهد، بلکه امکان زیست‌سازگاری خوبی را نیز فراهم می‌کند.

در واقع، انواع مولکول‌های زیستی، از جمله آمینو اسید، نوکلئوبازها یا قندهایی که به راحتی یا به طور طبیعی در دسترس هستند، می‌توانند به عنوان واحدهای سازنده مورد استفاده قرار گیرند. تا جایی که ما می‌دانیم، Gramaccioli و همکارانش، در سال ۱۹۶۶ با ترکیب Zn (II) و گلوتامات، یک انتقال‌دهنده عصبی مهم، اولین MOFهای سه‌بعدی زیست‌سازگار مبتنی بر اسید آمینه را سنتز کردند. با این حال، کاربردهای زیست‌پزشکی BioMOFها به دلیل مطالعه ناکافی در مورد پایداری این سیستم‌ها در محیط‌های بیولوژیکی، به طور کامل مورد بررسی قرار نگرفته است. تنها چند نمونه از BioMOFهایی که می‌توانند داروها را جذب و آزاد کنند گزارش شده است. با توجه به اینکه بسیاری از مولکول‌های درمانی دارای چندین گروه کمپلکس در ساختار خود هستند، گزارش‌های زیادی در مورد استفاده از مواد سازنده فعال برای ساخت BioMOF وجود دارد. اولین نمونه از یک مطالعه درباره BioMOF مبتنی بر دارو در ۲۰۱۰ گزارش شد، که از آهن درون‌زا و ویتامین B<sup>۳</sup> فعال از نظر درمانی، به همراه ویژگی‌های آنتی‌لیپید، اتساع عروق و درمان پلاگرا تشکیل شد. به طور مشابه، اولسالازین، عاملی که معمولاً برای درمان کولیت اولسراتیو و سایر اختلالات گوارشی مورد استفاده قرار می‌گیرد، می‌تواند به عنوان یک لیگاند برای ساخت مجموعه‌ای از MOFهای مزوپور جدید مورد استفاده قرار گیرد و عملکرد هماهنگ‌کننده‌ای شبیه به دی‌هیدروکسی ترفتالیک اسید، که در کامپوزیت‌های خانواده CPO-۲۷/MOF-۷۴ استفاده شد را نشان دهد.

### ۴- کاربردهای MOFها در درمان و داروسازی

#### ۴-۱- سیستم‌های MOF برای درمان بیماری‌ها

به دلیل ویژگی‌های مفید MOFها در دارورسانی، آن‌ها به عنوان DDSهایی محبوب، برای بیماری‌های زیادی از جمله عفونت‌ها،

بیماری‌های ریوی، دیابت شیرین، بیماری‌های چشمی و تومورها که در سال‌های اخیر پیشرفت چشم‌گیری داشته‌اند، مورد بررسی و پژوهش قرار گرفته‌اند.

#### ۴-۲- کاربردهای ضد باکتریایی

رهایش هوشمند عامل ضد باکتریایی در حیطه مقاومت باکتری و عفونت باکتریایی در جراحی و فرآیند جراحی، مورد علاقه زیادی واقع شده‌است. حامل‌های غیرآلی و حامل‌های پلیمری آلی برای DDSهای ضدباکتریایی مطرح شده‌اند اما ناپایداری آن‌ها، زیست‌سازگاری ضعیف و رفتارهای انتشار کنترل‌نشده، کاربردهای آن‌ها در ضد باکتری را محدود می‌کند. اخیراً MOFها با چارچوب‌های ترکیبی آلی و غیرآلی، برای درمان ضد باکتری مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته‌است. MOF-۵۳(Fe) تشکیل شده از یون‌های آهن و BDC به دلیل پایداری شیمیایی خوب در محیط اسیدی، به‌عنوان یک حامل برای عامل‌های ضد باکتریایی توسط لین و همکاران بررسی شده است. آنتی‌بیوتیک‌های درشت‌مولکول گلیکوپپتید، وانکومیسین با NPهای MOF-۵۳(Fe) به‌صورت جذب فیزیکی ترکیب شده‌اند. بارگذاری داروی وانکومیسین می‌تواند به ۲۰٪ (w/w) برسد. علاوه بر این، MOF-۵۳(Fe) یک پروفایل رهایش آرام‌تر و قابل کنترل دارو با ۳/۹۹٪ کارایی ضد باکتریایی در مقابل استافیلوکوکوس اورئوس تحت شرایط عفونت باکتریایی (pH = ۵/۵) نشان داد. ضمناً، MOF-۵۳(Fe)@vancomycin یک پایداری شیمیایی ایده‌آل و زیست‌سازگاری عالی در محیط In vitro به نمایش گذاشت.

عفونت‌های باکتریایی بین سلولی به سختی درمان می‌شوند چرا که عوامل بیماری‌زا می‌توانند درون اجزا سلول مخفی شوند و در نتیجه سیستم ایمنی نمی‌تواند آن‌ها را نظارت کند. گیلان و همکاران از ZIF-۸ برای بارگذاری سفنازیدیم، یک سفالواسپورین طیف گسترده نسل سه، استفاده کرده‌اند. بارگذاری موفق سفنازیدیم در ZIF-۸، با نقشه‌برداری عنصری STEM-EDS با وضوح بالا بررسی شده است. تست رهایش دارو در PBS نشان داد که حدود ۷۰٪ از سفنازیدیم، در pH = ۰/۵ آزاد شد در حالی که ۵۰٪ آن، در pH = ۰/۷ در طول روز اول، آزاد شد. قابلیت‌های ضد باکتریایی ZIF-۸ تازه و ذرات @ZIF-۸ ceftazidime در برابر Gram-negative E. coli اندازه‌گیری شده بودند. جالب توجه است هیچ تفاوتی بین آن‌ها بعد از ۲۴ ساعت مشاهده نشد اما @ZIF-۸ ceftazidime تقریباً رشد زیادی در بازرندگی E. coli در ۵۰ μg/mL نشان داد در حالی که ZIF-۸ طبیعی و دست‌نخورده، بعد از ۷۲ ساعت دوره نهفتگی هیچ اثر ضد باکتریایی نداشت و این نشان می‌دهد که اثرگذاری ضد باکتریایی به تجزیه @ZIF-۸ ceftazidime بستگی دارد. هم‌چنین داخلی‌سازی سلولی ذرات به‌طور مستقیم با میکروسکوپ کانفوکال مشخص شد که از این سیستم می‌توان برای از بین بردن باکتری‌های داخل سلولی استفاده کرد. یک کاربرد دیگر ZIF-۸ برای ضد باکتری، توسط ژانگ و همکاران گزارش شد. هنگام سنتز FIZ-۸، تتراسایکلین به‌صورت تک‌مرحله‌ای درون MOF کپسوله‌سازی شد. هم‌چنین هیالورونیک اسید (HA)، از طریق هماهنگی برای هدف‌گیری فعال باکتری درون سلول روی @ZIF-۸ tetracycline قرار گرفته بود. این نانوکامپوزیت tetracycline@ZIF-۸@HA (TZH) توانست یک انتشار آنتی‌بیوتیک پاسخگو به Hp را تحقق بخشد. مهم‌تر از آن، Zn(II) و ضد باکتریایی‌های آزاد شده از ZIF-۸ توانستند به یک اثر ضد باکتریایی هم‌افزا برسند. به‌علاوه با کمک HA، TZH موفق شد باکتری‌های داخل سلولی را به‌طور مؤثرتری از بین ببرد و مقدار آنتی‌بیوتیک را به‌طور قابل توجهی کاهش دهد. در نهایت، میزان تصفیه باکتری‌های داخل سلولی توسط TZH بیش‌تر از ۸۹٪ بود.

تاکنون، در مورد MOF های بررسی شده در زمینه ضد باکتریایی به عنوان حامل های دارو، مطالعات کمی بحث کردند که قطر، شکل و اصلاح سطح MOF ها روی داخلی سازی سلولی آن ها تاثیر گذاشته است. گواو و همکاران، ذرات LIM-۸۸ (A) و LIM-۱۰۱ (eF) که هر دو برای هدف گیری فعال با مانور ترکیب شدند و به ترتیب به شکل میله و کره طراحی شدند را به عنوان یک روش امیدوارکننده ی تحویل تقلیدکننده های باکتری برای عفونت های داخل مجمه ای مورد بررسی قرار دادند. شکل LIM-۸۸ (eF) یک میله با یک محور بلند به طول  $735 \pm 8263$  nm با نسبت طول به عرض ۵:۱ بود در حالی که قطر LIM-۱۰۱ (eF) کروی  $301/9 \pm 7/2$  nm بود. تست داخلی سازی سلول نشان داد که NP های (Fe) MIL-۱۰۰ سریع تر داخلی سازی شدند اما مانوسیلایسون، جذب (Fe) MIL-۱۰۰ را افزایش نداد زیرا میزان و وسعت جذب آن بسیار بالا بود؛ در حالی که جذب سلولی (Fe) MIL-۸۸۸ به شدت افزایش یافته بود. هم چنین ثابت شد که میکروپپینوسیتوز یا میکروفاگوسیتوز (خردقطره خواری یا خردبیکانه خواری) راه داخلی سازی اولیه برای جذب ذره MOF هستند.

جلوگیری از عفونت و ترویج پیوند استخوانی، دو هدف مهم در پزشکی استخوان (ارتوپدی) هستند. یو و همکاران، NP های MOF بارگذاری شده با نارینژین را برای پوشاندن کلاژن معدنی شده طراحی کرد. با کمک NP های MOF، سینتیک رهایش نارینژین، می تواند کنترل شود تا پیوند استخوانی را تقویت کرده و از عفونت باکتریایی جلوگیری کند. نتایج، یک عملکرد فوق العاده در اثر کوئتینگ برای سلول های بنیادی مزانشیمی از جمله اتصال، تکثیر، تمایز استخوانی و کانی سازی نشان دادند. در ضمن، اثرگذاری ضد باکتریایی در مقابل *S. aureus* نیز افزایش یافته بود که کاربرد احتمالی این پوشش استخوانی را برای مواد کشت داده شده تایید کرد.

مطالعات فراوانی نشان دادند که NP های نقره ی فرانرم (gA)، به دلیل رهایش یون های Ag (I) و تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS)، عوامل ضد میکروبی امیدوارکننده ای هستند. با این حال، NP های Ag فرانرم، معمولاً ناپایدار هستند و به آسانی انبوه می شوند. شایکا و همکاران، سنتز NP های Ag فرانرم به کمک قالب با اندازه ای حدود ۲ nm و با استفاده از بینابینی  $\gamma$ -CD-FOMs در یک ظرف که باعث افزایش پایداری NP های Ag شد، را گزارش داد. هم چنین Ag@CD-FOMs با پتید GRGDS برای بهبود انعقاد خون در محل زخم، پیوند عرضی و اصلاح سطح داده شد. تست ضد باکتری مانند تست انعقاد خون ثابت کرد که GS5-CL-Ag@CD-FOMs به دست آمده، استراتژی خوبی برای ترکیب انعقاد خون و آنتی بیوتیک ها بود. به دلیل کارایی محدود ضد باکتریایی، استفاده از دوز بالا و ضد عفونی آرام در روش باکتری کشندگی تک مدل پیشنهاد می شود و این ضروری است که یک سیستم باکتریایی دوگانه توسعه داده شود. یانگ و همکاران یک نانوکامپوزیت مشتق شده از FOM/Ag شامل Zn فلزی و یک چارچوب شبیه cgraphitic با توانایی عالی رهایش یون های فلزی و قابلیت تبدیل نور گرمایی قوی برای خنثی سازی هم افزایی سنتز کرد. وقتی در معرض تابش نزدیک به مادون قرمز قرار گرفت، گرمای زیادی برای از بین بردن غشای باکتریایی تولید شد. هم زمان، مواد داخل سلولی باکتریایی به دلیل مقدار زیاد یون های Zn (II) و Ag (I) خارج شده از نانوکربن نشأت گرفته شده از MOF، خراب شدند. به علاوه، کامپوزیت، سمیت سلولی کم تر با اثر ضد باکتریایی عالی در آزمایش های اصولی ضد باکتریایی نشان داد.

#### ۳-۴- درمان بیماری های ریوی

رهایش ریوی داروها می تواند به هدف دارو درمانی با کارایی بالا برای بیماری های ریوی مانند آسم، عفونت های دستگاه

تنفسی، بیماری‌های مزمن انسدادی ریه و سرطان ریه منجر شود. با توجه به ساختار قابل‌تنظیم و متخلخل، اندازه قابل استنشاق، MOFها می‌توانند به‌عنوان حامل‌های رهایش داروی ریوی مورد استفاده قرار گیرند. به تازگی، هیوت و همکاران از MOF-CD- $\gamma$  برای بارگذاری بودزونید که با کلسترول (CHO) و لوسین پلوکسامر برای اسپری تنفسی (dry power inhaler) اصلاح شده بود، استفاده کرد. توزیع اندازه ذرات نشان داد که بیش از ۹۰٪ ذرات در قطر مناسب ۱-۵  $\mu\text{m}$  برای مصرف استنشاقی بودند. علاوه بر این، اصلاح با CHO می‌تواند با موفقیت قابلیت جریان‌پذیری و خواص آیرودینامیکی MOF-CD را در شرایط آزمایشگاهی بهبود بخشد. از همه مهم‌تر، آزمایش‌های *In vitro* روی حیوانات نشان داد که دستگاه استنشاقی نیروی خشک (dry power inhaler) برپایه MOF-CD-CHO ممکن است یک حامل تحویل ریوی امیدوارکننده باشد.

در تحقیق دیگری که توسط محمد و همکاران گزارش شده است، از MIL-۸۹ PEGylated MIL-۸۹ (MIL-۸۹ PEG) و MIL-۸۹ به‌عنوان حامل‌های تحویل فشار خون شریانی ریوی استفاده شده است. هر دوی آن‌ها دارای اندازه ذرات، در محدوده ۱۵۰-۵۰، با اکثریت اندازه ذرات  $38 \pm 100 \text{ mn}$  بودند. پس از MIL-۸۹ PEG، افزایش همگن و یکنواختی شکل و بهبود پایداری را نشان داد. آزمایشات سلولی نشان داد که هیچ کدام از MIL-۸۹ PEG و MIL-۸۹ برای سلول‌های اندوتلیال سمی نیستند. علاوه بر این، هر دو آن‌ها اثر ضد التهابی را در ماکروفاژها نشان دادند. علاوه بر این، آزمایشات *in vivo* نشان داد که MIL-۸۹ در مدت کوتاهی به خوبی تحمل می‌شود و در ریه‌ها انباشته می‌شود، که ممکن است حامل‌های مناسبی برای داروهای فشار خون شریانی ریوی باشند.

درمان بیماری سل برای دستیابی به یک کنترل بهتر و درمان انفرادی به ترکیبی از دارورسانی و تصویربرداری نیاز دارد. برای جلوگیری از قرار گرفتن در معرض تماس گسترده و عوارض جانبی، تحویل ریوی داروی ضد سل یک استراتژی ایده‌آل برای حفظ غلظت‌های درمان مؤثر موضعی است. برای جلوگیری از در معرض قرار گرفتن تماس گسترده و عوارض جانبی، تحویل ریوی داروی ضد سل یک استراتژی ایده‌آل برای حفظ غلظت‌های مؤثر درمان موضعی است. بنابراین، نانوذرات MIL-۱۰۱-NH<sub>2</sub>-Fe به‌عنوان حامل‌هایی برای کنترل رهایش ایزونیازید (INH) و عامل کنتراست MRI توسط Wyszogrodzka و همکاران استفاده شد. آزمایشات سمیت سلولی *In vitro* ایمنی Fe-MIL-۱۰۱-NH<sub>2</sub> را تأیید کرد و مطالعات درونی‌سازی سلول‌ها از پتانسیل کاربردی آن در درمان سل حمایت کرد. برای بهبود خواص آیرودینامیکی MOF بارگذاری شده با (MOF-INH) INH، از ریزذرات (PLGA) (poly (lactide-co-glycolide)) آبگریز برای بارگذاری MOF-INH از روش خشک کردن با اسپری (drying spray) استفاده شد، سپس با میکروذرات D leucine بارگذاری شده در MOF-INH خشک شده با اسپری مخلوط شد. در نهایت، PLGA/LC بارگذاری شده در MOF-INH، ویژگی‌های آیرودینامیکی عالی، رهایش کنترل شده INH و درونی‌سازی خوب درون ماکروفاژها را بیان کرد. علاوه بر این، یون‌های Fe در MOF-INH می‌توانند عامل کنتراست MRI برای ردیابی ذرات پس از استنشاق باشند. علاوه بر این، سیمون یارزا و همکارانش در سال ۱۹۵۵ دریافتند که MOF nanoهای برپایه polycarboxylate Fe(III) به دلیل حساسیت منحصربه‌فرد pH و خاصیت تجمع برگشت‌پذیر، قادر به هدف قرار دادن بافت ریه هستند. پس از استعمال داخل وریدی، تحت pH خنثی خون، MOF nanoها ریزتجمعاتی را تشکیل دادند که در مویرگ‌های ریه نگهداری می‌شدند. در طول ۲۴ ساعت، اگلوموریت‌ها (تجمع‌ها/توده‌ای شدن‌ها) تجزیه شده و شروع به تخریب می‌کنند، که منجر به رهایش دارو با اثر درمانی بهتر در مقایسه با داروی آزاد و کاهش متاستاز می‌شود. به ویژه، زمان مناسب تجمع/تجزیه تجمع برگشت‌پذیر با فیزیولوژی بافت سازگار بود و از مسائل مربوط به سمیت به دور بود.

دیابت هنوز یک مشکل جدی بهداشتی در سراسر جهان است. مدیریت دیابت نوع ۱ برای حفظ قند خون به تزریق مداوم انسولین نیاز دارد. ایجاد یک سیستم تحویل مؤثر و پیشرفته انسولین از اهمیت بالایی برخوردار است. بیشترین مطالعه سیستم‌های تحویل انسولین مبتنی بر GOx برای درک واکنش‌پذیری (پاسخگویی) گلوکز است که معمولاً با مواد پاسخگو به Hp اصلاح سطح می‌شوند. دوان و همکاران یک روش ساده برای ساخت یک سیستم رهایش انسولین پاسخگو به گلوکز پیشرفته را بررسی کردند، جایی که انسولین ۸-ZIF-GOx توسط مخلوطی از Zn (II)، ۲-متیل ایمیدازول، GOx و انسولین خود مونتاژ می‌شد. هنگامی که سطح گلوکز خون بالاتر از حد طبیعی بود، GOx گلوکز را به گلوکونیک اسید کاتالیز می‌کرد، سپس تغییر pH موضعی منجر به تجزیه ی ۸-ZIF و در نتیجه باعث رهایش انسولین می‌شد. علاوه بر این، هنگامی که سطح قند خون به شرایط نرمال گلیسمی رسید، رهایش انسولین از ۸-ZIF کاهش یافت و از افت قند خون (هیپوگلیسمی) جلوگیری شد.

به تازگی، یک استراتژی جدید توسط یانگ و همکاران، با استفاده از ۸-ZIF-Co چند آئزیمه دربردارنده انسولین و GOx به عنوان مخزن ذخیره برای ترکیب با میکرونییدل‌ها برای انتقال انسولین از طریق پوست طراحی شده است. یون‌های Co (I) در ZIF-۸-FOM به عنوان یک کاتالاز تقلیدگر زیستی برای تجزیه  $H_2O_2$  اضافی به منظور جلوگیری از آسیب محتمل به بافت طبیعی طراحی شده‌اند. در همین حال، یون‌های Co (I) آزاد را می‌توان با اتیلن دی‌آمین تتراستیک اسید NP-SiO<sub>2</sub>‌های اصلاح شده در میکرونییدل‌ها chelate کرد، سپس با لایه برداری میکرونییدل‌ها حذف شد. نتایج نشان داد که میکرونییدل‌های برپایه MOF عملکرد آزادسازی انسولین خوبی را بسته به غلظت گلوکز بدون نشت  $H_2O_2$  و Co (I) نشان دادند.

زخم پای دیابتی یک مشکل جدی برای مبتلایان به دیابت است و هیچ درمان موثری وجود ندارد. شیائو و همکارانش برای اصلاح زخم‌های درمان ناپذیر مزمن MOF-CU‌های (۱-HKUST-F) اصلاح شده با FA را توسعه دادند. FA (فرمیک اسید) هنگام سنتز ۱-HKUST برای کند کردن رهایش یون‌های Cu (II) اضافه شد و در نتیجه سرعت التیام زخم بهبود یافته و سمیت آن کاهش یافت. تست‌های *in vivo* نشان داد که ۱-F-HKUST می‌تواند باعث ایجاد رگ‌زایی، رسوب کلاژن و اپی‌تلیالیزاسیون مجدد (بازسازی مجدد بافت پوششی اپی‌تلیال) و افزایش سرعت بهبود زخم شود.

#### ۴-۵- درمان بیماری‌های چشمی

داروهای چشمی که به صورت قطره چشمی تهیه می‌شوند، معمولاً سریع از چشم خارج می‌شوند، بنابراین فراهمی‌زیستی (bioavailability) چشمی آن‌ها را که معمولاً کم‌تر از ۵٪ است، محدود می‌کند. بنابراین، کیم و همکاران از ۸۸-MIL-NH<sub>2</sub> (Fe) برای رهایش مداوم و پایدار بریمونیدین برای افزایش فراهمی‌زیستی چشم استفاده کردند بریمونیدین از طریق جذب فیزیکی درون منافذ بزرگ داخلی (Fe) ۸۸-MIL-NH<sub>2</sub> قرار داده شد. علاوه بر این، با توجه به گروه‌های آمینه و لیگاندهای آلی غنی از هیدروژن در این MOF، پیوندهای هیدروژنی با گروه‌های هیدروکسیل و کربوکسیل طبیعی زنجیره‌های موسین ایجاد شد، سپس خواص چسبندگی مخاطی ایجاد کرده و در نتیجه افزایش نگهداری و ماندگاری داروها را در چشم به دنبال دارد. تست *In vitro* یک روش رهایش مداوم داروی انکپسوله شده در (Fe) ۸۸-MIL-NH<sub>2</sub> را نشان داد. علاوه بر این، در مقایسه با محصول موجود در بازار بریمونیدین (Alphagan-P)، فراهمی‌زیستی بریمونیدین در (Fe) ۸۸-MIL-NH<sub>2</sub> در تست *in vivo* افزایش یافت. شایان ذکر است، اگرچه این MOF می‌تواند در مایع فیزیولوژیکی در طول نیم روز به طور کامل به Fe (III) و

۲-آمینو BDC تجزیه شود، اما حضور طولانی مدت Fe (III) ممکن است برای ایمنی چشم تهدید کننده باشد. یک تحقیق دیگر با استفاده از UiO-67 بر پایه Zr بارگذاری شده با brimonidine tartrate و فیلم های نانوکامپوزیت پلی اورتان به عنوان داروهای جدید درمانی چشم توسط Gandara Loe و همکاران توسعه یافته است. این دستگاه پلیمری چشمی مبتنی بر MOF عملکرد جذب و رهایش عالی برای تارتارات بریمونیدین را به دلیل دارا بودن منافذ بزرگ چهار ضلعی و هشت ضلعی UiO-67 به نمایش گذاشت و رهایش داروی قابل کنترل و طولانی مدت را در درمان گلوکوم تحقق بخشید.

#### ۴-۶- کاربردهای ضد توموری

توسعه DDS های جدید برای بهبود اثربخشی شیمی درمانی و کاهش عوارض جانبی برای درمان تومورها بسیار مهم است. به عنوان نانوحامل هایی با بارگذاری زیاد دارو و اصلاح آسان، MOF ها برای افزایش انباشت و تراکم داروها در تومورها مورد استفاده قرار گرفته اند. به منظور غلبه بر اثر مقاومت چنددارویی، ژانگ و همکاران از ZIF-8 برای تحویل همزمان داروهای شیمی درمانی P-glyco-protein (P-gp) و DOX مهار کننده وراپامیل هیدروکلراید (VER) استفاده کردند و متوجه افزایش غلظت دارو در سلول های توموری مقاوم به چنددارو شدند. DOX و VER از طریق یک استراتژی one-pot درون ZIF-8 گنجانده شدند، سپس ZIF-8@DOX ± VER با استفاده از پلی (اتیلن گلیکول)-فولات (PEG-FA) از طریق کئوردینانسیون برای تشخیص گردش خون طولانی مدت و هدفگیری فعال، که نشان دهندهی افزایش کارایی درمانی و خواص بسیار ایمن تر نسبت به DOX آزاد، عامل دار شد.

درمان ضعف کردن ناشی از سرطان مبتنی بر GOx به عنوان یک روش امیدوارکننده برای درمان تومور در نظر گرفته شده است. با این حال، اثربخشی رهایش GOx و اثر درمانی خود محدودکننده، کاربرد آن را محدود کرده است. بنابراین، ژانگ و همکاران از ZIF-8 به عنوان حامل دربردارنده GOx و پیش داروی تیراپازامین استفاده کردند، سپس با غشای سلول های قرمز بسته بندی می شود تا یک غشای بیومیمتیک (شبه بیولوژیکی) نانو-راکتوری از erythrocyte@ZIF-8-GOx-tirapazamine ایجاد شود. حفره های بزرگ ZIF-8 می تواند به بارگذاری بالای GOx منجر شود و GOx را از لیچینگ، تجمع (توده ای شدن) و از دست دادن فعالیت کاتالیزوری، محافظت می کند. غشای سلول قرمز می تواند به ایمنی فراری (escape immunity) و طولانی شدن گردش خون کمک کند و سپس با تحویل GOx به سلول های توموری به تخلیه گلوکز درون سلولی و O<sub>2</sub> کمک کند. هایپوکسی (کاهش اکسیژن رسانی) به تومور منجر به آغاز فعالیت بیش تر تیراپازامین برای تقویت درمان تومور روده بزرگ شد. در مطالعه دیگری که توسط جیانگ و همکارانش گزارش شده است، ZIF-8 برای تحویل همزمان کورستین به عنوان داروی ضد تومور و PN-SuC ها به عنوان عامل درمانی فتوترمال (PTT) برای تقویت درمان هم افزایی تومورها استفاده شده است. استفاده از ZIF-8 برای ادغام با کوئورستین که یک عامل ضد سرطان امیدبخش با حلالیت ضعیف در آب و ناپایداری شیمیایی است، می تواند تا حد زیادی بر عیب و اشکال کوئورستین غلبه کند.

PTT به دلیل حداقل تهاجمی بودن و گزینش پذیری بالا، توجه فوق العاده ای را به خود جلب کرده است. در این زمینه، هوانگ و همکاران ساخت درجا نانوکامپوزیت های ساخته شده از MIL-53 (Fe) با بهره روری از اکسیداسیون مونومر پیروول در قفس برای تولید NP های پلی پیروول را بررسی کردند. پس از پلیمریزاسیون، مساحت سطح زیاد، تخلخل ها و ساختار اولیه MIL-53 بدون تغییر بود، که به آن اجازه می داد تا DOX را برای شیمی درمانی بارگذاری کند. در همین حال، یون های Fe در MIL-53 به عنوان عامل کنتراست T<sub>2</sub> MRI برای ردیابی توزیع کامپوزیت ها عمل می کنند. نتایج نشان داد که PPy@MIL-53/DOX به دست آمده با قابلیت بارگذاری بالای دارو و اثر فتوترمال، هم افزایی درمانی خوبی را نشان می دهد. علاوه بر شیمی درمانی



و PTT، درمان فوتودینامیکی (PDT) با توانایی تولید سمیت سلولی اکسیژن واحد (۱۰۲) توسط حسگرهای نوری (PS) نیز یک روش امیدبخش برای مدیریت تومور بدخیم است. با این حال، مصرف اکسیژن ناشی از درمان PDT منجر به متاستاز برگشت ناپذیر تومور و مقاومت دارویی می شود. بنابراین، توسعه مواد جدید تولیدکننده ۰۲ برای تأمین ۰۲ در ریزمحیط (محیط میکرومتری) تومور، کارایی PDT را در برابر تومور هیپوکسی بسیار افزایش می دهد. اندازه منافذ قابل تنظیم MOF ها، مساحت سطح با تمایز زیاد و چارچوب متخلخل ظرفیت خوبی را برای ذخیره گاز به آن ها اعطا می کند. با الهام از این ها، گائو و همکاران یک نانوپلتفرم PDT-evolving ۰۲ (۰۲ در حال تکامل) شبه بیولوژیکی (ICG@RBC@UiO-۶۶@۰۲) را، با استفاده از UiO-۶۶ به عنوان مخزن ذخیره سازی ۰۲، و سپس با ایندوسیانین سبز (ICG) ترکیب (مزدوج) کردند. سرانجام، یک کوئتینگ (یک لایه پوششی) با غشای سلول قرمز (RBC) به منظور فرار ایمونولوژیک (immunologic escape) به دست آمد. هنگامی که در معرض تابش لیزری ۸۰۸ nm قرار می گیرد، ۱۰۲ تولید شده از ICG غشای RBC را تخریب کرده و رهایش ۰۲ را از UiO-۶۶ تسهیل می کند و بنابراین اثرات PDT را بهبود می بخشد. غلظت GSH، که یک آنتی اکسیدان حیاتی درون سلولی است، در پاسخ به آسیب درون سلولی ناشی از ۱۰۲ حفظ هموستاز ردوکس کاهش یافت. شایان ذکر است که مصرف GSH مربوط به فروپتوز که یک مرگ سلولی وابسته به آهن است، می باشد که به طور کلی با سایر مرگ های سلولی متفاوت است. در مطالعه دیگری، منگ و همکاران یک نانوحامل برپایه MOF برای ترکیب PDT با فروپتوز، با استفاده از دی سولفید حاوی ایمیدازول به عنوان یک لیگاند ارگانیک و Zn (II) به عنوان یون های فلزی کئوردینه را طراحی کردند و سپس یک حسگر نوری کلر ۶e را انکپسوله کردند. پس از تابش نور، تحلیل GSH ناشی از MOF بارگذاری شده از کلر ۶e از طریق واکنش دی سولفید تیول منجر به غیرفعال شدن گلوکوتاتیون پراکسید ۴ شد که به فروپتوز نسبت داده شد، در نهایت، دستیابی به افزایش ضد تومور PDT از طریق نانوحامل MOF حاصل گشت.

مطالعه دیگری که PDT را با درمان ضد رگزیایی ترکیب می کند، با استفاده از نانو ساختار MOF porphyrinic به عنوان حامل دارورسانی ضد رگزیایی و عامل PDT توسط مین و همکاران گزارش شد، که با لایه MnO<sub>2</sub> اصلاح شده بود تا GSH اضافی در تومور را برای بهبود فرایند درمان PDT خنثی کند سپس توسط غشای سلول های سرطانی سینه ی موش (۴T۱) از قابلیت دستیابی به توانایی هدف قرار دادن تومور برخوردار گشت. پس از تزریق داخل وریدی، porphyrin Zr-MOF چند عاملی به صورت انتخابی در تومور از طریق هدف قرار دادن همولوگ (متشابه) به واسطه استتار غشای سلول های توموری تجمع می یابد، سپس PDT با مصرف GSH افزایش می یابد و رهایش داروی ضد حساسیت آپاتینیب (apatinib) به طور مشترک درمان تومور را بهبود می بخشد. علاوه بر این، Mn (II) رهایش یافته از MnO<sub>2</sub> می تواند برای تصویربرداری تومور درون بدن به عنوان خاصیت کنتراست MRI مورد استفاده قرار گیرد.

به تازگی، حداد و همکاران یک DDS مبتنی بر MOF که میتوکندری را هدف قرار می داد که برای درمان سرطان استفاده می شد، با استفاده از UiO-۶۶ به عنوان حامل های باگذاری داروی ضد سرطان دی کلرواستات ایجاد کردند، سپس آن را با تری فنیل فسفونیوم برای هدف قرار دادن میتوکندری ترکیب کردند. آزمایش های میکروسکوپی سوپررزولوشن به طور مستقیم نشان داد که رده های سلولی سرطان سینه انسان سلول های MCF-۷ تحت درمان با MOF به دست آمده، تغییر مورفولوژی میتوکندری را به دنبال داشت که با اتوفازی و مرگ سلولی همراه بود. علاوه بر این، آنالیز ترانسکریپتوم ژن نشان داد که بیان ژن سلولی هنگام درمان با MOF مورد نظر به طور گسترده ای تغییر کرده است، که نشان دهنده روش ارزشمند این MOF ها

در برابر میتوکندری است.

همانطور که می‌دانیم، مونوکسید کربن (CO) به دلیل تمایل بیش‌تر به هموگلوبین نسبت به اکسیژن برای مردم مضر است، که می‌تواند برای درمان تومورهای بدخیم در ترکیب با شیمی‌درمانی و PTT استفاده شود. لازم به ذکر است که رهایش درون سلولی CO و بسته به تقاضا رهایش به دلیل سمیت آن ضروری است. برای پی بردن به طیف-سنجی مادون قرمز با ترکیبی از گاز درمانی CO و شیمی‌درمانی، یک دستورالعمل جدید توسط یائو و همکاران پیشنهاد شد که با استفاده از نانو MOF های برپایه PEGylated Fe (III) (MIL-100) اصلاح شده با Mn carbonyl، نانوذرات کربن مغناطیسی (MCM@PEG-CO) را کپسوله کرد. در این استراتژی، Mn (CO)<sub>5</sub>Br به عنوان منبع CO انتخاب شد در حالیکه نانو FOM MIL-100 ظرفیت بارگذاری بالای دارو DOX را اجازه می‌دهد. در همین حال، MIL-100 اصلاح شده با 4,4'-diamino-2,2'-bipyridine (DABPY)، باعث آزاد شدن Mn (CO)<sub>5</sub>Br برای رهایش کنترل شده‌ی CO می‌شود. علاوه بر این، پیدایش هسته کربنی مغناطیسی نه تنها می‌تواند درمان PTT را با تابش طیف‌سنجی مادون قرمز انجام دهد، بلکه همچنین MRI T<sub>2</sub> را که به MCM@PEG-CO قابلیت تصویربرداری حالت دوگانه توموری، از جمله تصویربرداری فتوآکوستیک و MRI می‌دهد، تقویت کرد.

اخیراً، یک مطالعه نشان داد که اولین کاربرد تقویت‌کننده‌های رادیویی ساخته شده از MIL-100 با داروی ضدسرطان حساس به رادیویی MEG انجام شده است. چارچوب متخلخل معمولی MIL-100 با برش‌دهنده‌های اکسوسنتور Fe جدا شده در حدود 5 Å<sup>3</sup> (اتصال‌دهنده‌های تریمسات (trimesate)) قادر بود الکترون‌های انتشار یافته از نانو MOF ها را به دلیل فعال شدن اشعه‌ی γ پراکنده کند. به نوبه خود، این باعث تحریک رادیولیز آب و ظهور رادیکال‌های هیدروکسیل می‌شود و به سلول‌های سرطانی آسیب می‌رساند. علاوه بر این GEM، MIL-100 آن‌ها را درون سلول‌های سرطانی حمل می‌کرد. با نمایش مکانیسم‌های مختلف عمل، GEM و MIL-100 هر دو به افزایش اثر تابش به صورت هم‌افزایی کمک کردند. این مطالعه راه‌های جدیدی را برای پروژه PN های مهندسی شده باز کرد که در آن هر جزء از طریق پرتودرمانی در درمان تومور نقش داشت.

#### ۲-۴-۲- کاربردهای دارویی

#### ۲-۴-۱- افزایش حلالیت و فراهمی زیستی داروها

در کشف داروها، تقریباً ۷۰٪ از نامزدهای داروهای جدید حلالیت کمی در آب نشان می‌دهند، که ممکن است کاربردهای بالینی آن‌ها را برای جذب ضعیف محدود کند. به دلیل ساختار بسیار متخلخل، MOF ها دارای ظرفیت بارگذاری بی‌حد و حصر برای داروهای نامحلول هستند، که نمایانگر حامل‌های مؤثر برای حلالیت آبی و بهبود فراهمی زیستی برخی از داروهای آبگریز هستند. در صورت تخریب سریع ذرات در محیط آبی، یک دارو ممکن است بلافاصله آزاد شود. در مقایسه با لفلونومید، استفاده از MOF های متخلخل MOF-DC-7 به عنوان ظرف دارویی برای بارگذاری لفلونومید می‌تواند حلالیت لفلونومید را به میزان قابل توجهی ۸۰ برابر افزایش دهد. MOF-DC-7 ها می‌توانند داروهای نامحلول از جمله AZL، والسارتان و FA را بارگذاری کرده و به ترتیب حلالیت را تا ۳۴۰، ۵۷۳۹ و ۱۴۵۳ بار افزایش دهند و برای فراهمی زیستی به ترتیب ۷/۹، ۹/۱ و ۵/۱ بار به دست آمد. به طور مشابه، نتایج فارماکوکینتیک (سینتیک دارویی) نشان داد که IBU@CD-MOF می‌تواند میزان جذب IBU را با حداکثر غلظت پلازما در عرض ۲۰ دقیقه افزایش دهد و در مقایسه با نمک پتاسیم IBU۲۳۰، نیمه‌ی عمر طولانی‌تری در خون داشته باشد.

#### ۲-۴-۲- پیشرفت‌های پایداری دارویی

پایداری ضعیف توسعه، ذخیره سازی و کاربرد داروها را محدود می کند. بسیاری از داروها به اسیدها، بازها، گرما، نور، اکسیژن و رطوبت حساس هستند و باعث اکسیداسیون، پلیمریزاسیون، تخریب و بلورینگی می شوند. تعدادی از مطالعات نشان داده اند که می توان از MOF برای بهبود پایداری داروها استفاده کرد.

می دانیم که کورکومین در شرایط خنثی و بازی ناپایدار است. به منظور حل این مشکل، کورکومین در منفذ MOF های MOF- $\gamma$ -CD قرار داده شد. برخلاف کورکومین آزاد و کمپلکس حاوی کورکومین- $\gamma$ /DC، پایداری کورکومین در pH ۵/۱۱ به طور قابل توجهی از طریق MOF- $\gamma$ -CD ها حداقل ۳ بار بهبود یافت. از سوی دیگر، MOF- $\gamma$ -CD نیز می تواند به عنوان حامل برای جلوگیری از تخریب و بلورینگی دارو در طول ذخیره سازی طولانی مدت استفاده شود. لانسوپرازول در محیط های مرطوب به سرعت تجزیه می شود و تمایل زیادی به بلورینگی دارد. لی و همکاران، لانسوپرازول را در طول سنتز MOF- $\gamma$ -CD، انکپسوله کردند که می تواند تا دو سال ذخیره شود و ویژگی های طیفی خود را حفظ کند. MOF-DC ها همچنین می توانند به عنوان حامل پالمیتات ناپایدار ویتامین A استفاده کرد. آزمایشات پایداری نشان داد که MOF- $\gamma$ -CD ها پایداری ویتامین A پالمیتات انکپسوله شده را بدون هیچ آنتی اکسیدانی بهبود بخشید، پایداری آن بهتر از پودر ویتامین BASF-A موجود در بازار بود و نیمه عمر ویتامین A تا ۶/۱ بار افزایش یافت. کاربردهای دارویی آنزیم ها به دلیل پایداری ضعیف آن ها در دمای بالا و شرایط شدید Hp با مشکل مواجه می شود. از آنجا که ساختار فعال سه بعدی آنزیم ها عمدتاً توسط برهم کنش های غیر کووالانسی ضعیف تر حفظ می شود، عوامل استرس زای حرارتی، pH و شیمیایی می توانند فعالیت را تغییر داده یا از بین ببرند. چارچوب های آلی فلزی (MOF)، که مواد شبکه متخلخل گسترده ای هستند که با رویکرد بلوک ساختمان از گره های پایه ی فلزی و پیوندهای آلی مونتاژ شده اند، می توانند برای حفاظت از آنزیم ها مورد استفاده قرار گیرند. هنگامی که MOF در حضور مولکول زیستی سنتز می شود، می توان از ساختارهای خود مونتاژ MOF برای محصور کردن یک آنزیم در فرآیندی به نام تجزیه و ترکیب کردن استفاده کرد. از طرف دیگر، آنزیم ها را می توان در ساختارهای مزوپور MOF نفوذ داد یا سطح را از طریق فرایندهای کووالانسی یا غیر کووالانسی متصل کرد. ترکیب مواد و آنزیم های MOF به این ترتیب باعث محافظت می شود و به آنزیم اجازه می دهد فعالیت خود را در شرایط چالش برانگیز حفظ کند (به عنوان مثال، عوامل تغییر شکل دهنده، افزایش درجه حرارت، pH غیر طبیعی و حلال های آلی). به تازگی، MOF ها برای تثبیت و بی حرکت کردن آنزیم ها توجه زیادی را به خود جلب کرده اند که پایداری شیمیایی / حرارتی آنزیم ها را بسیار بهبود می بخشد. او و همکاران لیپاز ترموفیلیک را درون ZIF-۸ با رویکرد خود مونتاژی انکپسوله کردند که باعث افزایش پایداری شیمیایی و حفظ فعالیت کاتالیزوری لیپاز شد. در مقایسه با lipase@ZIF-۸ بدون درمان با تریپسین، lipase@ZIF-۸ می تواند ۹۱٪ فعالیت کاتالیزوری را پس از درمان با تریپسین حفظ کند. پایداری بیشتر لیپاز همچنین در آزمایش تحمل Hp تشخیص داده می شود که در آن lipase@ZIF-۸ می تواند ۹۰٪ فعالیت کاتالیزوری را پس از انکوباسیون در ۰/۷، ۰/۵ و ۹/۰ به مدت ۲۰۰ دقیقه حفظ کند. لیانگ و همکاران پایداری اوره آز تعبیه شده در ZIF-۸ را با استفاده از یک استراتژی one-pot مورد مطالعه قرار دادند. نتایج نشان داد که در محدوده ۲۳-۸۰ °C urease@ZIF-۸ در مقایسه با آنزیم آزاد، سرعت واکنش شروع را به طور قابل توجهی بهبود بخشید.

#### ۴-۲-۳- کنترل رهایش دارو

MOF ها با اجتناب از "حالت تخریب انفجاری" و طولانی شدن زمان کپسوله سازی دارو، رهایش دارو را کنترل می کنند. سدیم دیکلوفناک (DS) کپسوله شده در MOF ها یک رفتار رهایش پایدار را اجازه می دهد. DS@ZIU-۸۰۰ فشرده شده با فشارهای

مختلف نامزدهای مناسبی برای دارورسانی بودند. در مقایسه با سینتیک رهایش  $800\text{-ZIU@DS}$  که ۲ روز در PBS طول می‌کشد ( $4/7 = \text{pH}$ ) زمانی که فشار به ۱۰ و ۳۰ مگاپاسکال افزایش یافت، رهایش دارو می‌تواند به ترتیب به ۵ و ۸ روز افزایش یابد. علاوه بر این،  $\gamma\text{-CD-FOM}$  می‌تواند رهایش DS را تحت شرایط فیزیولوژیکی شبیه‌سازی شده دستگاه گوارش ( $\text{pH} = 2/1$ ) کنترل کند.  $DS@ \gamma\text{-CD-FOM}$  حدود ۲۰٪ DS را در ۲ ساعت اول آزاد کرد. در مقابل، DS آزاد رهایش انفجاری نشان داد، با بیش از ۷۰٪ دارو که در ۵/۰ ساعت اول منتشر شد.

علاوه بر این، MOFها همچنین حامل‌های عالی برای رهایش کنترل شده IBU بودند. پس از اینکه  $\text{Fe}_2\text{O}_3@ \text{MIL-53}(\text{Al})$ ، IBU را کپسوله کرد، رفتار رهایش در محلول نمکی به سه مرحله تقسیم شد، ابتدا حدود ۳۰٪ IBU سریع در ۳ ساعت اول آزاد شد؛ سپس، IBU ۵۰ ظرف ۲ روز آزاد شد. در آخر، بقیه ۲۰٪ دارو به آرامی در ۵ روز آزاد شد.  $\text{MIL-53}$  و  $\text{MIL-101}$  و  $\text{MIL-100}$  همچنین رهایش کنترل شده بهتری از IBU ارائه کردند. سینتیک رهایش نشان داد که کل رهایش IBU از  $\text{MIL-100}$  پس از ۳ روز، از  $\text{MIL-101}$  پس از ۶ روز و از  $\text{MIL-53}$  پس از ۲۱ روز اتفاق افتاد.

MOFهای غیرسمی مبتنی بر  $\text{Fe(III)}$  پتانسیل رهایش کنترل شده دارو را دارند. داروی فسفریله شده، آزیدوتیمیدین تری‌فسفات، درون  $\text{MIL-100}$  زیست‌سازگار کپسوله شد. رهایش تدریجی آزیدوتیمیدین تری‌فسفات از نانوذرات  $\text{MIL-100}(\text{Fe})$  عمدتاً توسط یون فسفات در محیط انکوباسیون تحریک و ایجاد شد. سینتیک رهایش سه مرحله مختلف را نشان داد: چند درصد دارو در ۴ ساعت آزاد شد؛ سپس، حدود ۹۰٪ آزیدوتیمیدین تری‌فسفات به PBS ( $4/7 = \text{pH}$ ) با FBS ۱۰٪ در مدت ۳ روز آزاد شد. در نهایت، ۱۰٪ باقی‌مانده‌ی دارو به آرامی در ۳ روز آزاد شد. جالب اینجاست که توپوتکان (یک داروی فعال شیمی‌درمانی) می‌تواند از طریق برهم‌کنش‌ها مبتنی بر روش "انتقال تحت فشار" درون منافذ  $\text{MIL-100}$  تجمع یابد، تا زمانی که سیستم به برانگیختگی دو فوتونی ارسال شود، دارو آزاد نمی‌شود. در کنار این‌ها،  $\text{MIL-100}$  متخلخل به عنوان نانوحامل DOX، با بارگذاری ۹٪ (وزنی/وزنی) و رهایش کل در ۱۴ روز استفاده شد.

۵- کاربرد MOFها یا مواد زیستی مبتنی بر MOF در مهندسی بافت و پزشکی ترمیمی (TERM)

### ۵-۱-۱-۵ MOF برای ایمپلنت‌های ارتوپدی

بیش‌تر گزارش‌های مربوط به استفاده از MOF در کاربردهای پزشکی ترمیمی (TERM) بر بهبود ایمپلنت‌های ساختاری استخوان متمرکز است. در حقیقت، بخش کوچک اما قابل توجهی از ایمپلنت‌های بالینی به دلیل محیط نامساعد و غیرقابل ترمیم زخم که ممکن است توسط عفونت باکتریایی تشدید شود، شکست می‌خورد.

### ۵-۱-۱-۵ زیست‌فعالی طبیعی MOFها و تأثیر بر بیولوژی بافت استخوان

مطالعات آزمایشگاهی نشان داد که مقاومت آلیاژهای منیزیم در برابر خوردگی با کوئت کردن  $\text{bio-MOF-1}$ ، شامل یون‌های روی و آدنین و همچنین پیوند دهنده‌های  $4,4\text{-biphenyldicarboxylate}$  به طور قابل توجهی بهبود یافته است. علاوه بر مهندسی مقاومت در برابر خوردگی برای یکپارچگی ساختاری بهتر، توانایی جلوگیری از عفونت باکتریایی برای ترکیب موفق ایمپلنت‌های استخوانی بسیار مهم است.  $\text{AH-rS}$  (هیدروکسی آپاتیت جایگزین Sr) با  $\text{FOMY4}$  توانایی‌های فوق‌العاده‌ای را برای مهار باکتری‌های  $\text{S. Aureus}$  و  $\text{E. Coli}$  نشان داده و همزمان باعث ایجاد آپوپتوز (مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده) در سلول‌های سرطانی  $\text{Saos-2}$  می‌شود در حالی که تکثیر و رشد استئوبلاست‌های اولیه را افزایش می‌دهد.

تأثیر یون‌های مختلف فلز بر کانی‌سازی و استخوان‌سازی استخوان از مدت‌ها قبل شناخته شده است و شناخت مکانیکی

از یون‌هایی مثل روی یا منیزیم به دست آمده است. در نتیجه، MOFها تمایز استخوانی را در محیط *In vitro* نشان می‌دهند که نشان‌دهنده‌ی شاخص بهتر ایمپلنت‌های استخوانی است. کوئت کردن ZIF-8 روی ایمپلنت‌های تیتانیوم باعث افزایش فعالیت ALP، کانی‌سازی ماتریس خارج سلولی بهتر و تنظیم بیان ژنی استخوانی در سلول‌های ۳۶GM می‌شود، در حالی که از تکثیر استریپتوکوکوس موتانس جلوگیری می‌کند. گذشته از روی و منیزیم، Ca Sr MOF می‌تواند بیان ALP را تنظیم کند، در حالی که رهایش همزمان Ca و Sr سیگنال‌های القاء کننده‌ی استخوان را فراهم می‌کند. علاوه بر این، رهایش همزمان یون‌های کلسیم و استرانسیوم و همچنین پیونددهنده‌های بیس فسفونات (bisphosphonate) به منظور کانی‌سازی بهتر استخوان مورد توجه قرار گرفت. در زمینه پزشکی احیاء کننده، MOF/Mg/HCOOH برای درمان آرتروز مورد بررسی قرار گرفت. نشان داده شد که این MOF بیان OCN، Axin2 را تنظیم می‌کند و iNOS و IL-1 $\beta$  را تنظیم می‌کند، که نشان‌دهنده یک اثر بالقوه‌ی مطلوب برای کاهش آرتروز است.

### ۵-۱-۲- افزایش فعالیت بیولوژیکی MOF ها از طریق بارگذاری دارو برای بازسازی استخوان

تحقیقات *in vivo* کم‌تر گزارش می‌شوند، که نشان می‌دهد زمینه MOFها برای کاربردهای ارتوپدی در ابتدای تحقیقات است. Mg/Zn FOMY4، سمیت کم، ویژگی‌های ضد التهابی و ضدباکتریایی طبیعی را نشان می‌دهد، در حالی که پیشرفت اولیه استخوان‌سازی و رگ‌زایی را در داخل بدن بهبود می‌بخشد. فعالیت بیولوژیکی MOFها از طریق بارگذاری دارو برای بازسازی استخوان افزایش یافته است. فعالیت زیستی به دست آمده به هرگونه اثر بیولوژیکی اضافی اشاره دارد که از خود MOF سرچشمه نمی‌گیرد، که می‌تواند از طریق کپسوله کردن داروها، یون‌ها یا سایر عوامل زیست‌فعال به دست آید.

حامل‌های دارویی مبتنی بر MOF برای کوئت‌های ایمپلنت ارتوپدی به دلیل ظرفیت بالای کپسوله‌سازی دارو با رهایش زودرس ناچیز جالب هستند. مطالعات *In vitro* نشان داد که داربست‌های پلی‌لیتیک اسید لاکتیک (PLLA) که با مس ZIF-8 کوئت شده‌اند، تمایز استخوانی را در مقایسه با داربست‌های PLLA خالص افزایش می‌دهند در حالی که از عفونت باکتریایی در حضور یون‌های  $Zn^{2+}$  و  $Cu^{2+}$  جلوگیری می‌کند. فراتر از رهایش یون‌ها، MOFها دارای قابلیت رهایش پایدار منحصربه‌فردی برای داروهای با وزن مولکولی کوچک هستند. رهایش پیوسته‌ی دگزامتازون به مدت ۴ هفته از طریق ترکیب دگزامتازون بارگذاری شده با ZIF-8 در نانوکامپوزیت‌های سلولز هیدروکسی آپاتیت پیش‌بینی شده برای کاربردهای ارتوپدی تحمل بار انجام شد. یک رویکرد مشابه منجر به مواد کامپوزیتی ابریشم (SF-DEX@ZIF-8-Ti) imidazolate frame-8-titanium fibroin-dexamethasone@zeolitic شده است. سلول‌های پیش‌ساز استئوبلاست MC3T3-E1 کشت داده شده بر روی SF-DEX@ZIF-8-Ti تمایز استخوانی را افزایش داد. از این رو، تحقیقات فعلی نشان می‌دهد که پتانسیل خوبی از MOFها برای تسهیل استخوان‌سازی ایمپلنت‌های استخوانی و در نهایت بهبود نتیجه بالینی آن‌ها وجود دارد. نمونه‌هایی برای درمان بیماری‌های استخوانی عبارتند از: رهایش نارینژین، که باعث بهبود استخوان‌سازی و جلوگیری از عفونت باکتریایی می‌شود، ارائه داروهای ضدسل برای درمان سل مفصلی و ترشح وانکومایسین برای درمان التهاب مغز استخوان. تنوع حامل‌های دارویی مبتنی بر MOF اساساً اجازه می‌دهد تا مکانیسم‌های پیچیده‌ای برای رهایش داروی متناسب با محرک‌های خاص طراحی شود. با این حال، تنها یک مطالعه رهایش وابسته به pH و یون  $Ca^{2+}$  داروها به محیط استخوان را با استفاده از Zr-MOFs که با شبه روتاکسان‌های مبتنی بر CP5 احاطه شده است، توصیف می‌کند.

مطالعات *in vivo* کم‌تر گزارش می‌شوند. یک مطالعه مواد ایمپلنت اصلاح شده با ذرات ZIF-8 لوفلوکسازین را مورد

بررسی قرار داد که منجر به چسبندگی، تکثیر و تمایز بهتر استئوبلاست‌ها در محیط *In vitro* شد. توجه خاصی بر انتشار Hp در محیط‌های نسبتاً اسیدی ناشی از التهاب و عفونت باکتریایی شد. اثربخشی این ماده ایمپلنت از نظر استخوان‌سازی و خواص ضدباکتریایی در مدل استخوان ران موش صحرایی تایید شد. در نتیجه، نشان داده شده است که MOF‌ها می‌توانند بهبود استخوان را از طریق خواص طبیعی و یا اکتسابی افزایش دهند. درحالی که مطالعات اولیه ارائه شده دیدگاه‌های بسیار خوبی برای استفاده از MOFs برای ترمیم استخوان ارائه می‌دهد، مطالعات بیش‌تری در مورد کاربرد بالینی آن‌ها مورد نیاز است.

### ۵-۲- MOF‌ها برای ایمپلنت‌های قلبی عروقی

تقریباً ۴ درصد از جمعیت جوامع صنعتی از بیماری عروق شریانی (CAD) رنج می‌برند که نیاز به ترمیم دارد. به طور مرسوم، داروهای ضدانعقاد و اهداکنندگان اکسید نیتریک با وزن مولکولی کوچک که به‌عنوان رگ‌گشای عروق عمل می‌کنند، برای جلوگیری از انسداد شریانی تجویز می‌شوند. در موارد شدیدتر، استنت‌های شست‌وشو دهنده‌ی دارو در شریان کاشته می‌شوند تا از انسداد دائمی جلوگیری شود. MOF‌های مبتنی بر مس اخیراً به‌عنوان جزء کوئت‌های ضد انعقاد برای ایمپلنت‌های عروق قلبی به‌وجود آمده‌اند.

در محیط *In-vitro*: Cu-BTC به‌عنوان کاتالیزوری کارآمد برای تبدیل s-nitroso-cysteine منتقل شده به خون به نیتریک اکسید و سیستمین، به‌وجود آمد. MOF-Cu‌های پیچیده‌تر بعداً برای تبدیل کاتالیزوری s-nitrosoglutathione مورد بررسی قرار گرفته است. این امر منجر به کار روی مواد کامپوزیتی MOF/پلیمر برای رهایش اکسید نیتریک به‌عنوان منشأ مناسب برای مواد ایمپلنتی جدید شده است. علاوه بر این مطالعات اولیه، Cu-BTC به‌طور مستقیم بر روی سطوح استنت به‌عنوان SURFOM رشد کرد و در محیط *In vitro* نشان داد که سازگاری مطلوبی دارد. در ارزیابی MOF‌های غیر مس برای ایمپلنت‌های قلبی عروقی، یک کامپوزیت (Fe) poly( $\epsilon$ -caprolactone) MIL-101 به‌عنوان ماده‌ای برای استنت‌های بدون فلز، با استفاده از MOF به‌عنوان تقویت دوباره‌ی خاصیت مکانیکی، ابزاری برای رهایش داروهای پایدار و عامل کنتراست تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) مورد بررسی قرار گرفت. علاوه بر این، مطالعات کمی وجود دارد که به برهم‌کنش MOF‌ها با سلول‌های ماهیچه‌ای قلبی پردازد.

در شرایط *in vivo*، Cu-BTC به‌عنوان اصلاح سطح استنت قلبی عروقی از طریق کوئت کردن به‌همراه پلی-دوپامین مؤثر نشان داده شد. استفاده از یک MOF مبتنی بر (1H-tetrazol-5-yl)isophthalic acid-5 با یون‌های  $Ni^{2+}$  و  $K^{+}$  در یک مطالعه دیگر از طریق کاهش تحریک‌پذیری غیرارادی در مدل موش از آریتمی (بی‌نظمی در ضربان قلب) جلوگیری کرد. مطالعات آینده نیاز به مقایسه‌ی اثربخشی و ایمنی MOF‌ها با مواد مورد استفاده در کلینیک دارد.

### ۵-۳- مواد بیولوژیکی مبتنی بر MOF برای مراقبت از زخم پوستی

نتیجه درمان بالینی زخم‌های مزمن ناشی از زخم‌های فشاری یا جراحات بیماران دیابتی اغلب نامطلوب است، که این مسئله علایق تحقیقاتی را برای استفاده‌ی بهتر از مواد مراقبتی برای زخم پوستی ایجاد می‌کند. علاوه بر این، دستیابی به هموستاز سریع و خواص ضدباکتریایی برای تجهیزات مراقبت‌های اورژانسی مهم است و نقش بالقوه MOF‌ها برای این دو کاربرد در موارد زیر بیان شده است.

در مطالعات *In vitro* منافذ (مش‌های/دانه‌بندی‌های) پلیمری با محتوی Cu-BTC و مواد زیستی مبتنی بر سلولز با قابلیت رهایش اکسید نیتریک به‌عنوان پانسمان زخم مورد بررسی قرار گرفت. برای نسبت دادن افزایش تنفس میتوکندری فقط به

اکسید نیتریک، یک MOF مبتنی بر تیتانیوم عاری از فعالیت زیستی طبیعی و با رهایش کنترل شده اکسید نیتریک از پیش بارگذاری شده، جایگزینی بدون مس پیشنهاد شد.

مطالعات *in vivo* تأثیر مثبت Cu-BTC را در ترمیم پوست با استفاده از زخم‌های پوسته‌ای با لایه‌ای ضخیم در جوندگان نشان داده است. شکل‌های (فرم‌های) دوز مصرفی شامل سوسپانسیون‌های بلوری Cu-BTC تثبیت شده با فولات (فولیک اسید) و ترکیبات هیدروژل بود. افزودن یون روی ( $Zn^{2+}$ ) از ZIF-8 به‌طور مشابه در غشای کامپوزیت هیدروژل ZIF-8 برای ترمیم زخم مؤثر است. ترکیبی از یون‌های روی و مس در MOF‌ها که مولکول‌های فعال زیستی را بیش‌تر کپسوله کرده است، اطمینان داد که بیش‌ترین تأثیر را خواهد داشت. در ادامه‌ی این تفکر، کپسوله کردن MOF‌های مس/روی حاوی نیاسین در پوسته‌ی آلژینات دارای خواص ضدباکتریایی، آنتی‌اکسیدانی و رگ‌زایی است که منجر به ترمیم قابل توجه بسته شدن زخم در مدل نقص پوستی با لایه‌ای ضخیم می‌شود. مطالعات آینده لازم است تا این اثرات به پتانسیل هم‌افزایی MOF‌ها نسبت داده شود و نه به حضور اجزای جداگانه آن پس از حل شدن.

#### ۴-۵ MOFs برای مهندسی بافت عصبی و ایمپلنت‌ها

آسیب‌های ناشی از صدمه به سیستم عصبی منجر به بازسازی ناکارآمد و از بین بردن گلیال (glial) در یک فرآیند التهابی می‌شود که منجر به از بین رفتن بافت عصبی می‌شود. عوارض آن شامل فلج فیزیکی ماهیچه‌ها، اختلال عصبی یا اختلالات روانی است. این امر موجب توسعه مواد زیستی برای بازسازی بافت عصبی شده است، و MOFs ممکن است برای افزایش بیش‌تر مواد مثبت مشخصه برای این هدف مناسب باشند. این امر توسعه مواد زیستی را برای بازسازی بافت عصبی برانگیخته است، و MOFs ممکن است برای افزایش بیش‌تر مواد مفید خاص برای این هدف مناسب باشند.

In vitro بر ارزیابی پاسخ نورون‌های حسی به نانو ذرات معلق با استفاده از روش رشد نوریت متمرکز شده است، که نشان‌دهنده پتانسیل یک ماده برای ترویج رشد آکسون و در نتیجه بازسازی عصبی است. MOF‌های مورد بررسی شامل نمک‌های آهن و کروم تری‌اسمیک اسید (MIL-100) و MOF‌های زیرکونیوم فومارات بودند. این MOF‌ها کاهش غلظت نوریت را در غلظت 100  $\mu\text{m/ml}$  نشان ندادند، که نشان‌دهنده مناسب بودن آن‌ها برای کاربردهای رهایش دارو است. در راستای تصور اینکه MOF‌ها با زیست‌شناسی عصبی سازگار هستند، درمان سلول‌های بنیادی عصبی با MOF کبالت *nzenetetra-carboxylic acid* ۳,۳',۵,۵'-azobe (Co-MOF) به‌عنوان پیونددهنده برای درمان آسیب‌های نخاعی پیش‌بینی شد. این به دلیل مطالعات اتصال مولکولی بود که اتصال بالقوه‌ی MOF را با گیرنده‌ی Akrt نشان می‌داد، که منجر به فعال شدن سیگنالینگ PI3K/Akt و افزایش فاکتور رشد عصبی (NGF) در محیط *in-vitro* شد. NGF مسئول رشد و بقای نورون است. حامل‌های دارورسانی مبتنی بر MOF شامل FOM-74-Fe (III) کاتیونی با سمیت سلولی کم بر روی سلول‌های عصبی PC12 و محتویات (بار) زیاد دارو به دلیل تجمع الکترواستاتیک ایوپوروفن است که به‌عنوان کاهش‌دهنده التهاب عصبی شناخته می‌شود و از MOF آزاد می‌شود. نمونه‌ای از فعال شدن ترشح دوپامین با ابزارهای مغناطیسی با استفاده از ذرات اکسید آهن کپسوله شده در MIL-88A (iron(III) fumarate) نشان داده شد. یک مکانیسم تحویل دارو که در اثر انتقال سیناپسی (پیوندی مربوط به پیوند یا اتحاد کروموزوم‌های همانند پیش‌هسته نرو ماده) ایجاد می‌شود، می‌تواند با استفاده از رهایش داروها توسط آدنوزین تری‌فسفات (ATP) به‌دست آید. در اینجا، یک MOF مبتنی بر یون‌های  $Zr^{4+}$  و آمینو تریفنیل دی‌کربوکسیلیک اسید با آپتامرهای مخصوص ATP پوشانده شده است، که منجر به اثر آزادسازی هنگام اتصال و رهایش دارو می‌شود. این سه مثال از رهایش داروهای غیرفعال، تحریک شده و هدفمند، تنوع رهایش داروی مبتنی بر MOF را برای کاربردهای نوروبیولوژیکی

نشان می‌دهد. تزریق سیستمیک (تزریق مستقیم به بدن) به ذرات MOF نیاز دارد تا از سد خونی مغزی عبور کنند. به عنوان مثال، ذرات ZIF-8 از طریق عبور از غشای سلول اندوتلیال مغز  ${}^3\text{D}/\text{CEMCh}$  مورد ارزیابی قرار گرفت. مطالعات آینده در این راستا از مدل‌های انتقال عروق میکروسیالی (میکروفلوئیدیکی) برای نانوذرات شامل پرسیتها (یک سلول کوچک جنینی در امتداد مویرگ‌ها) برای تقلید بهتر از سد خونی مغزی و مطالعه پاسخ بیولوژیکی انواع دیگر سلول‌ها در التهاب و بهبودی بهره خواهد برد.

در محیط *in-vivo* استفاده از MOF (II) Cu در رویکرد پیونددهنده مخلوط شده با ۵-متیل ایزوفتالیک اسید (propane-yl)-۱-bis(۵,۶-dimethylbenzimidazol) گزارش شده است. این MOF، نورون‌های دوپامینرژیک (تولیدکننده یا دربرگیرنده پیام رسان عصبی دوپامین) را مهار می‌کند، بیان بیان‌کننده‌های دوپامین را کاهش می‌دهد، میزان انتشار دوپامین را کاهش می‌دهد، آپوپتوز (مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده) را کاهش می‌دهد و فعال شدن  $\text{Wnt1 Nkx2/2}$  را افزایش می‌دهد. MOF احتمالاً در سطح سیستمیک به (موش)  $\text{LgDel} \pm \text{mice}$  تزریق شد و اثرات بیولوژیکی به صورت وابسته به دوز تا ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن مشاهده شد. مقایسه اثر بیولوژیکی بر تزریق MOF یا محلول حاوی فقط لیگاند انجام نشد.

در یک مطالعه بسیار الهام بخش از MIL-100 (Fe) به عنوان حامل دارو برای  $\text{SiSOX9}$  و اسید رتینوئیک در ترکیب با نانوزیم‌های مبتنی بر سیریا (دی‌اکسید سیریم:  $\text{CeO}_2$ ) برای کاهش استرس اکسیداتیو که به طور همزمان کپسوله شده بود، استفاده شد. این فرمول دارویی پیچیده با سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs) جدا شده از موش‌های تازه متولد شده قبل از پیوند CSN در محل زخم‌ها انکوبه شد. رهایش همزمان  $\text{SOX9}$  و رتینوئیک اسید باعث تمایز عصبی شده و استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد و از آپوپتوز سلول‌های عصبی تازه متولد شده جلوگیری می‌کند. این مطالعات با موش‌های ۱۱ ماهه‌ی دارای ژن پیوندی سه‌گانه‌ی  $\text{APPsw/PS1M146V/TauP301L}$  که مدلی برای بیماری آلزایمر هستند، انجام شد. اثر مثبت ترکیب دارویی مبتنی بر MOF از طریق بهبود شناختی در آزمایش  $\text{Water Maze test}$  و بهبود بافت‌شناسی نشان داده شد. این آثار الهام بخش در شرایط *In vitro* و *in vivo* پتانسیل واضح MOF‌ها را برای درمان اختلالات عصبی برجسته کرده است. تعداد کمی از مواد زیستی ماکروسکوپی همراه با این تفکر توسعه یافته است و مطالعات آینده باید شامل ارزیابی فرصت برای بهبود سطوح بافت عصبی ایمپلنتی با این مواد باشد.

## ۶- بحث و نتیجه‌گیری همراه با چشم‌اندازهای آینده

با ترکیب بلوک‌های ساختاری مولکول‌های عاملی در یک سیستم چند منظوره متخلخل پیشرفته، انتظار می‌رود که چارچوب‌های فلز-آلی استفاده‌های بیش‌تری در دارورسانی پیدا کنند. در چند دهه گذشته، پیشرفت قابل توجهی در سیستم‌های دارورسانی مبتنی بر چارچوب‌های فلزی-آلی صورت گرفته است، اگرچه اکثر تحقیقات در مرحله اثبات مفهوم تا حدی به دلیل مشکل در دستیابی به هم‌نواختی رهایش دارو در محیط *in vitro* و *in vivo* به صورت مکانی و زمانی، باقی‌مانده‌اند. همچنین، برای توسعه چارچوب‌های فلز-آلی با بهینه کردن اندازه منافذ/کانال‌ها، ویژگی‌های سطح (بار، آبدوستی و وجود لیگاندهای پیوندی برای دستیابی به هدف) برای رساندن مواد دارویی بدون ایجاد اختلال در فعالیت آن‌ها، هنوز راه طولانی‌ای در پیش است. سمیت، اولین و مهم‌ترین ملاحظه در بررسی کاربردهای توسعه سیستم‌های دارورسانی کارآمد با استفاده از چارچوب‌های فلز-آلی است. علاوه بر این، کنترل کیفیت سیستم‌های دارورسانی مبتنی بر چارچوب‌های فلز-آلی نیز مطرح می‌شود.



الزامات چارچوب‌های فلزی-آلی برای سیستم‌های دارورسانی بسیار سخت‌گیرانه‌تر از کاربردهای غیرزیست‌پزشکی آن‌هاست و کاربردهای زیست-پزشکی چارچوب‌های فلز-آلی هنوز با چالش‌های زیادی روبرو است. بنابراین، اندازه ذرات، مورفولوژی، اثر بارگذاری دارو، پایداری و سمیت چارچوب‌های فلز-آلی باید به‌طور جامع مشخص شود، اما هنوز موضوعات مهم زیادی هستند که باید قبل از کاربرد بالینی احتمالی آن‌ها در نظر گرفته شوند. به عنوان مثال، سیستم‌های پاسخگو به محرک ذاتی (مثل pH یا آنزیم)، در مقایسه با سیستم پاسخگو به محرک خارجی کنترل کم‌تری روی انتشار دارو دارند. سیستم‌های پاسخگو به محرک خارجی نیز محدودیت‌های خودشان را دارند. برای مثال در سیستم پاسخگو به حرارت، دمای بالا می‌تواند به بدن انسان آسیب بزند؛ یا در سیستم‌های پاسخگو به نور، نفوذ نور سطحی و کم‌عمق است. در آینده، سیستم‌های پاسخگو باید به‌گونه‌ای طراحی شوند تا در حالی که اثر درمانی را افزایش می‌دهند، این اشکالات را برطرف کنند. به‌علاوه باید برای سنتز MOF‌های پاسخگو به محرک با پایداری کلونیدی خوب و سمیت پایین تلاش بیش‌تری شود. هنوز تحقیقات برای آماده کردن MOF‌های پاسخگو به محرک زیست‌سازگار با پایداری مورد نظر، کافی نیستند. در این رابطه، به کار انداختن روش سنتز «سبز» و انتخاب مؤلفه‌های درون‌زا به‌عنوان پیونددهنده‌های آلی برای کاهش سمیت MOF‌ها می‌تواند ایده‌ی خوبی باشد. برای مثال، MOF‌های مبتنی بر سیکلودکستیرین، زیست‌سازگاری خوبی نشان دادند ولی در ریزمحیط‌های فیزیولوژیکی ناپایدار بودند. سمیت، اولین و مهم‌ترین ملاحظه در بررسی کاربردهای توسعه سیستم‌های دارورسانی کارآمد با استفاده از چارچوب‌های فلز-آلی است، به‌علاوه مطالعات پژوهشی زیادی سمیت MOF In vitro‌ها را بر مبنای رده‌های سلولی ایجاد شده بدون در نظر گرفتن شرایط in vivo، توضیح داده‌اند ولی مکانیسم‌های اساسی رهایش دارو به‌صورت in vivo در سیستم‌های دارورسانی مبتنی بر چارچوب‌های فلزی-آلی هنوز به‌طور کامل کشف نشده اما بسیار مهم هستند و اکثر مطالعات شامل فرضیه‌ای هستند که باید تأیید شوند. هم‌چنین باید مورد توجه باشد که تحقیق و بررسی تجویز خوارکی مبتنی بر MOF‌های پاسخگو به محرک، به ندرت مطالعه می‌شود. در حال حاضر، بیش‌تر سیستم‌های MOF از طریق تزریق داخل وریدی تجویز می‌شوند. در حالی که می‌توان در آینده آن‌ها را به صورت نانوکامپوزیت‌هایی برای دارورسانی خوراکی برای محل خاص در بدن (site-specific) طراحی کرد. هم‌چنین، باید در نظر گرفت که داده‌های موجود در شرایط in-vitro و in-vivo از نظر واکنش بیولوژیکی بسیار خوبی که MOF‌ها در راستای بهبود مثبت در بافت‌ها و کاربردهای مختلف ایجاد می‌کنند، چشمگیر است. با این حال، برای درک پاسخ وابسته به دوز اولیه‌ی انواع سلول‌ها و بافت‌های جداگانه به MOF‌های مختلف، تلاش‌های بیش‌تری لازم است. علاوه بر این، نگرانی‌ها در مورد ایمنی برخی از پیونددهنده‌های ارگانیک MOF باید از بین بروند یا پیونددهنده‌های جایگزین که صرف نظر از کاربردهای بالینی در نظر گرفته می‌شوند، باید در تولید MOF با خواص مشابه مؤثر باشند. این امر ضروری است قبل از اینکه مواد زیستی مبتنی بر MOF برای کاربردهای in-vivo، بهبود نتایج درمانی را در درمان بیماران انسانی آغاز کنند. در این بررسی، تلاش شده است که ابتدا نحوه‌ی نامگذاری MOF‌ها و طبقه‌بندی آن‌ها صورت بگیرد و در ادامه نیز کاربردهای درمانی بیماری‌ها و دارورسانی و اخیراً نیز کاربردهای مهندسی بافت و پزشکی ترمیمی MOF‌ها به‌صورت مختصر مورد مطالعه قرار گیرد.

### سپاس‌گزاری‌ها:

با تشکر از مدیر مسئول نشریه میم، مهندس علی گلستانی دانشجوی دانشکده‌ی مهندسی شیمی دانشگاه تهران، و هم‌چنین سردبیر محترم نشریه میم، مهندس بردیا ایرجیان، دانشجوی مهندسی پلیمر دانشگاه تهران، بابت حمایت‌ها

و دلگرمی‌ها و همه‌ی زحماتی که در راستای تحقق اهداف انجمن علمی مهندسی شیمی و پلیمر پردیس دانشکده‌های فنی دانشگاه تهران انجام داده‌اند. در پایان نیز از همه‌ی عوامل نشریه‌ی میم کمال تشکر و قدردانی را داریم.

### ذکر موارد اخلاقی:

هدف از نوشتن این متن علمی کمک به دانشجویان کارشناسی به‌خصوص دانشجویان ورودی‌های جدید با گرایش زیست‌پزشکی رشته‌ی مهندسی شیمی با استفاده از جدیدترین و معتبرین مقالات روز دنیا می‌باشد و نویسندگان این متن هیچگونه ادعایی مبنی بر نوشتن مقاله در نشریه‌ی میم ندارند و مطالب صرفاً جهت آشنایی دانشجویان با چارچوب‌های فلز-آلی (MOFs) و کاربردهای زیست‌پزشکی آن می‌باشد. تیم حاضر در ادامه‌ی راه در صورت نوشتن مقاله‌ی مروری بدون شک اصول و قواعد کامل نوشتن یک مقاله‌ی مروری را رعایت خواهد کرد. تیم زیست‌پزشکی نشریه‌ی میم تصمیم دارد تا در آینده زیر نظر انجمن علمی مهندسی شیمی و پلیمر دانشگاه تهران، مقالات مروری را در حوزه‌های مختلف زیست‌پزشکی و با درج مراجع در متن اصلی و با رعایت کامل قواعد به چاپ برساند.

### ۷- مراجع:

- 1- Ge, Yongmei, Kui Wang, Huili Li, Ye Tian, Yutong Wu, Zhaowei Lin, Yangyang Lin, Yansong Wang, Jiarong Zhang, and Bin Tang. 2021. 'An Mg-FOMs based multifunctional medicine for the treatment of osteoporotic pain', *Materials Science and Engineering: C*, 129: 112386.
- 2- He, S., L. Wu, X. Li, H. Sun, T. Xiong, J. Liu, C. Huang, H. Xu, H. Sun, W. Chen, R. Gref, and J. Zhang. 2021. 'Metal-organic frameworks for advanced drug delivery', *Acta Pharm Sin B*, 11: 2362-95.
- 3- Karimzadeh, Shahla, Siamak Javanbakht, Behzad Baradaran, Mohammad-Ali Shahbazi, Mahmoud Hashemzaei, Ahad Mokhtarzadeh, and Hélder A. Santos. 2021. 'Synthesis and therapeutic potential of stimuli-responsive metal-organic frameworks', *Chemical Engineering Journal*, 408: 127233.
- 4- Liang, W., P. Wied, F. Carraro, C. J. Sumbly, B. Nidetzky, C. K. Tsung, P. Falcaro, and C. J. Doonan. 2021. 'Metal-Organic Framework-Based Enzyme Biocomposites', *Chem Rev*, 121: 1077-129.
- 5- Morozova, S. M., A. Sharsheeva, M. I. Morozov, A. V. Vinogradov, and E. Hey-Hawkins. 2021. 'Bioresponsive metal-organic frameworks: Rational design and function', *Coordination Chemistry Reviews*, 431: 213682.
- 6- Saeb, M. R., N. Rabiee, M. Mozafari, and E. Mostafavi. 2021. 'Metal-Organic Frameworks-Based Nanomaterials for Drug Delivery', *Materials (Basel)*, 14.
- 7- Shyngys, M., J. Ren, X. Liang, J. Miao, A. Blocki, and S. Beyer. 2021. 'Metal-Organic

Framework (FOM)-Based Biomaterials for Tissue Engineering and Regenerative Medicine', *Front Bioeng Biotechnol*, 9: 603608.

8- Taheri, Mahdiar, Deepu Ashok, Tanuka Sen, T. Gabriel Enge, Naresh K. Verma, Antonio Tricoli, Adrian Lowe, David R. Nisbet, and Takuya Tsuzuki. 2021. 'Stability of ZIF-8 nanopowders in bacterial culture media and its implication for antibacterial properties', *Chemical Engineering Journal*, 413: 127511.

9- Wang, Y., J. Yan, N. Wen, H. Xiong, S. Cai, Q. He, Y. Hu, D. Peng, Z. Liu, and Y. Liu. 2020. 'Metal-organic frameworks for stimuli-responsive drug delivery', *Biomaterials*, 230: 119619.

10- Younis, Sherif A., Neha Bhardwaj, Sanjeev K. Bhardwaj, Ki-Hyun Kim, and Akash Deep. 2021. 'Rare earth metal-organic frameworks (RE-FOMs): Synthesis, properties, and biomedical applications', *Coordination Chemistry Reviews*, 429: 213620.