

聚合物有机框架的药物输送应用

张丹维,王 辉,黎占亭*

(复旦大学化学系,上海 200438)

摘要:传统脂质体和许多纳米药物输送技术通过对药物的包埋实现药物运载与释放。金属有机框架、共价有机框架及超分子有机框架等杂化和组装结构具有明确的孔径和粒径,可以通过物理吸附和化学连接负载不同的药物,为药物输送提供了新的载体材料。本文简要总结这几种框架型结构在药物负载与输送方面的研究进展,分析不同框架结构作为药物载体的结构特点与优势,并结合脂质体药物输送技术,展望有机框架结构在药物输送方面的实际应用潜力和挑战。

关键词:药物输送;金属有机框架;共价有机框架;超分子有机框架

引言

孔结构具有扩大的比表面积,可以产生吸附、分离、催化等功能和应用。金属有机框架(Metal-Organic Framework, MOF)是由金属离子或团簇和有机配体通过配位键自组装形成的具有分子内孔隙的有机-无机杂化材料^[1~11],共价有机框架(Coalent-Organic Framework, COF)是由有机分子通过可逆共价键缩合而成的高分子多孔聚合物^[12~21]。这两类固态刚性有序孔结构近年来在国内外受到广泛重视,基于吸附的功能探索研究方兴未艾,成为现代分子材料科学的前沿领域。而超分子有机框架(Supramolecular Organic Framework, SOF)则是由刚性有机单体与葫芦脲[8](cucurbit[8]uril, CB[8])通过疏水作用驱动形成的水溶性多孔自组装结构^[22~29],其最大特点是在水中和固态都能够保持其结构有序性,三维 SOF 在水相中可以快速吸收负载不同客体^[30~32]。

利用药物输送体系可以起到提高药物利用度、降低毒副作用、提高低水溶性药物成药性及实现药物可控释放或缓释等目的。脂质体药物输送技术起始于上世纪 60 年代^[33],目前已有多个脂质体药物获得临床批准^[34],并且也是目前进入临床前试验最多的药物输送技术。纳米技术的兴起使得其在药物输送方面的应用受到广泛的重视,一些纳米粒药物已进入不同阶段的临床测试。这两类技术都是以药物包埋为基础,实现输送和释放。框架类结构通过其固有的孔结构吸附实现药物负载,多数情况下不需要后续的封装,代表了一种新的输送原理。本文将首先介绍不同框架结构在药物输送应用方面的研究进展,之后结合脂质体技术,简单分析框架结构作为药物输送的载体走向实际应用面临的挑战。

1 以 MOF 为载体的药物输送

MOF 最早报道于 1995 年^[1]。2006 年,Horcajada 等报道了第一个利用 MOF 负载药物的研究^[35]。该研究表明,两个 MOF 结构, MIL-100 和 MIL-101(MIL=Materials of Institut Lavoisier,由金属八面体与二羧酸或三羧酸缩合形成的三聚体型结构),在己烷中可以吸收消炎镇痛药布洛芬(Ibuprofen)(见图 1)。吸收布洛芬后,两个 MOF 不再具有吸附氮气的的能力,被认为是由于药物完全占据了其空穴表面或堵住了其空腔,使得氮气不能进入到内部。考虑到对药物的吸收是在非均相状态下实现的,后一种解释应更为合理。搅拌条件下,负载药物在模拟体液中的释放实验表明,两个 MOF 负载的布洛芬大约需要 3

10.14028/j.cnki.1003-3726.2018.06.021

收稿:2018-02-20;修回:2018-04-04;

基金项目:国家自然科学基金(91527301);

* 通讯联系人, E-mail: ztli@fudan.edu.cn.

天和 6 天全部释放,但细胞和体内输送实验都没有开展。MIL-100 和 MIL-101 以有毒性的 Cr^{2+} 为金属结点,自身毒性不利于作为载体的应用。之后很多以低毒性金属配位构建的 MOF 也被应用于不同药物的负载和输送。例如,Horcajada 等 2008 年又报道了利用 MIL-63,一类由八面体 Fe^{3+} 和对苯二甲酸配位形成的 MOF,其在己烷中对布洛芬的吸收可以达到自身重量的 20%^[36]。

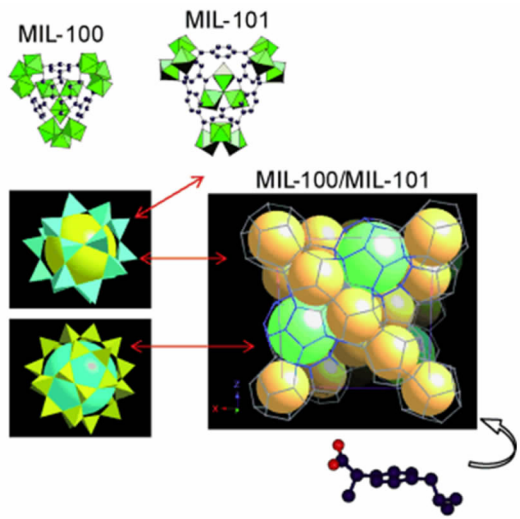


图 1 MIL-100 和 MIL-101 的结构及其对布洛芬吸附示意图^[35]

Figure 1 Schematic representation of the structures of MIL-100 and MIL-101 and Ibuprofen^[35]

通过吸附作用负载药物如果稳定性较低,会带来药物易于流失问题,而负载稳定性如果过高,又会带来药物难以释放的问题。因此,刺激响应性技术在药物负载中的应用成为实现控制释放的一个重要手段^[37~44]。刺激响应性技术包括 pH、温度、磁性、离子及压力响应等。由于肿瘤具有酸性微环境,配位键对 pH 具有敏感性,随酸性增强稳定性降低,用于癌症治疗的 pH-响应性药物输送研究尤其受到重视^[44]。例如,Gao 等利用 Fe^{2+} 与 1,1'-(1,4-亚丁基)二咪唑(1,1'-(butanediyl) bis(imidazole) (bbi))形成的 Fe (bbi) MOF 在溶液中负载阿霉素(Doxorubicin, DOX),在酸性介质中可以通过 DOX 的质子化和 MOF 的解聚实现药物释放^[45]。许多其它 MOF 也可以实现不同药物的负载及其 pH 控制的释放,并针对不同肿瘤实现疗效的提高^[46~49]。

温度响应的 MOF 材料也可以应用于药物控制释放。例如,N-异丙基丙烯酰胺[poly(N-isopropyl) acrylamide, PNIPAM]衍生的 UiO-66 型 MOF 可以负载试卤灵(Resorufin),咖啡因(Caffeine)和普鲁卡因酰胺(Procainamide)等。在 25℃ 时,MOF 对药物释放很快,而在 40℃ 时,几乎停止。温度降低使得 PNIPAM 的亲水性和水溶性提高,被认为是造成上述温度响应性的主要原因^[50]。Lin 等合成了 Zn^{2+} 为节点的两个 MOF,即 ZJU-64 和 ZJU-64-Me,分别由腺嘌呤和三联苯二酸 H_2TP [1,1':4',1''-terphenyl]-4,4''-dicarboxylic acid 或 Me_2TP [2',5'-dimethyl-1,1':4',1''-terphenyl]-4,4''-dicarboxylic acid 配位合成^[51]。二者可以负载甲酰蝶呤(methotrexate),负载重量达到载体重量的 13.4%和 10.6%。在 37℃ 时,药物释放需要 72 h,但在 40℃ 只需要大约 1.5 h 和 6 h,温度响应性显著。

在磁性的 Fe_3O_4 纳米核外侧涂上 MOF,可以制备磁响应的核-壳型 MOF 载体。例如,Ke 等利用这种思路制备出 $\text{Cu}_3(\text{BTC})_2$ 型(BTC: benzene-1,3,5-tricarboxyalte) HKUST-1 的纳米粒,可以实现磁响应的药物输送和分离^[52]。Wu 等报道,通过热解制备的此类磁性 MOF $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3 @ \text{MIL-53}(\text{Al})$ 在 37℃ 生理盐水中能展示磁调控的布洛芬药物分离与释放:在前 3h,药物释放 30%;之后 2 天,又释放 50%;最后 5 天,剩下 20%的药物释放^[53]。

离子响应可以通过离子型药物与 MOF 载体内的离子交换实现药物的负载与释放控制。例如,An

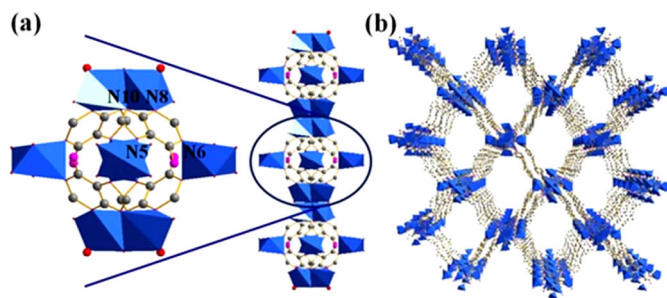


图 2 (a) ZJU-64-CH₃ 沿 *b* 轴 Zn-腺嘌呤柱示意图; (b) ZJU-64-CH₃ 沿 *c* 轴三维结构中心投射示意图
颜色表示: Zn, 蓝; C, 深灰; O, 红; N, 粉红; H 原子省略^[51]。

Figure 2 (a) The zinc-adeninate column of ZJU-64-CH₃ along the *b* axis; (b) View of the central projection of the 3D structure of ZJU-64-CH₃ along the *c* axis

Color representation: Zn, blue; C, dark gray; O, red; N, pink. H atoms are omitted for clarity^[51]

等报道负离子型的 bioMOF-1(Zn₈(ad)₄(BPDC)₆O•2Me₂NH₂•8DMF•11H₂O, BPDC: biphenyldicarboxylic acid, ad: adenine)能够负载和释放抗心律不齐药物普鲁卡因酰胺盐酸盐(Procainamide HCl)^[54]。正负离子间静电作用使得对普鲁卡因酰胺盐酸盐负载可以达到载体重量的 22%。在生理缓冲溶液中(pH=7.4),溶液相的正离子交换可以促进正离子药物的释放。Hu 等报道,通过氧化中性的 MOF-74-Fe²⁺ 制备的 MOF-74-Fe³⁺ 显示正离子框架结构特征,能负载自身重量 15.9% 的布洛芬负离子药物(图 3)^[55]。同样,通过负离子交换,以 Na⁺ 盐形式存在的布洛芬药物可以通过与磷酸根负离子交换实现释放。

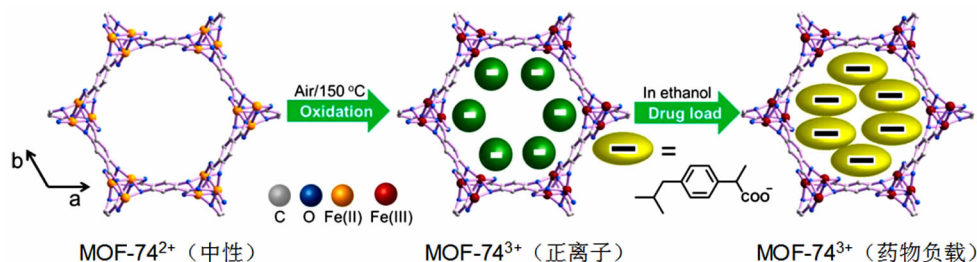


图 3 MOF-74-Fe²⁺ 氧化制备 MOF-74-Fe³⁺ 及其对布洛芬负载示意图^[55]

Figure 3 Schematic representation of the oxidation of MOF-74-Fe²⁺ to cationic MOF-74-Fe³⁺ and its loading of Ibuprofen^[55]

以 MOF 为载体构建多重响应性的药物输送体系也是近年来受到重视的一个研究方向。在此领域,基于主-客体识别化学的门控材料已经应用到设计不同类型的响应性 MOF 药物输送体系^[56,57]。例如, Tan 等报道 UMCM-1-NH₂ 作为载体负载药物,通过形成酰胺在表面引入吡啶盐正离子,后者与羧基负离子柱[5]芳烃 CP5 形成主客体阀门络合体系,阻止药物从 MOF 内部流失,可以形成双重刺激响应性的载体体系。在酸性肿瘤微环境内,CP5 主要以中性羧酸形式存在,与吡啶正离子结合较弱脱离后者,从而打开阀门,实现药物释放。加入甲基紫精,与 CP5 形成更稳定的 1:1 包结络合物,也可以把 MOF 悬挂的吡啶正离子置换出来,打开阀门实现药物释放。吡啶盐也可以替换为其它的长链有机铵盐,通过与 CP5 形成主-客体体系实现药物响应性释放(见图 4)^[57],而 β-环糊精也可以作为主-客体络合物体系的主体应用于 MOF 多重响应性载药体系设计^[58,59]。

药物直接通过共价键连接到 MOF 可以避免通过吸附负载的药物流失,形成的载药体系本身即可作为新的活性成分产生治疗效果,也可以通过药物的再生实现疗效。例如,Paul 等通过 1,2-二(4-吡啶)乙烯连接把消炎药物引入到 Mn²⁺ 配位的 MOF 内^[60]。这一共价负载药物的 MOF 具有良好的生物相容性

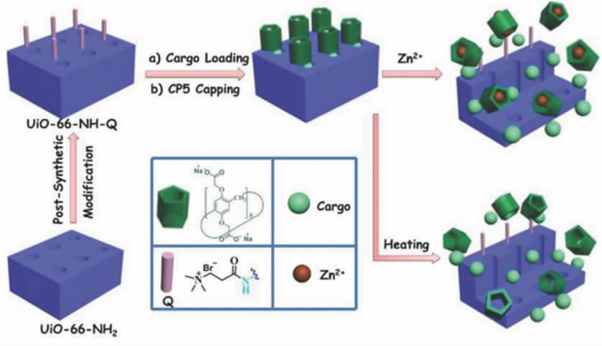


图 4 刺激响应性的机械型 UiO-66-NH₂ MOF 安装上正离子季铵盐,通过柱芳烃[2]拟轮烷实现热响应和 Zn²⁺ 竞争结合的 药物控制释放循环^[57]

Figure 4 Stimuli-responsive mechanized UiO-66-NH₂ MOF equipped with cationic quaternary ammonium, which realized thermal-response and Zn²⁺-binding-controlled release through [2]pseudorotaxanes^[57]

和可降解性,抗炎效果与药物本身相当,显示出共价负载的有效性。

2 以 COF 为载体的药物输送

相对于 MOF,COF 研究历史较短,其在药物负载与输送方面的探索例子也相对较少^[17,61]。2015 年, Fang 等报道,四氢基金刚烷和四(4-氨基苯基)甲烷与苯四甲酸酐缩合形成的三维聚酰亚胺 PI-COF-4 和 PI-COF-5 浸泡在己烷中可以负载溶液中溶解的布洛芬(见图 5)^[62]。在 pH=7.4 的生理介质中,两个 COF 都能够实现控制释放。体外实验表明,大约 7 天后药物释放完毕。

由间-苯三醛和 2,4,6-(4-氨基苯基)-间-苯三嗪或 4,4'-二氨基联苯缩合形成的二维亚胺型 PI-3-COF 和 PI-2-COF 也可以吸附抗癌药物氟尿嘧啶(5-Fluorouracil)(图 6)^[63]。这一负载也是通过把 COF 样品浸入到氟尿嘧啶的己烷溶液中完成。激光共聚焦实验表明,负载药物的两个 COF 样品可以被内化到细胞内部。体外释放实验表明,大约 3 天后,大部分药物可以从 COF 内部释放出来。由 2,4,6-(4-氨基苯基)-间-苯三嗪和 2,4,6-(4-醛基苯基)-间-苯三嗪缩合形成的二维亚胺型 COF 可以吸附槲皮黄酮(Quercetin)^[64],并对乳腺癌细胞生长表现出较好的抑制性能。固体核磁研究表明,多羟基的槲皮黄酮与 COF 间存在氢键相互作用。Mitra 等最近报道,2,4,6-三羟基-1,3,5-苯三甲醛与 4-氨基苯甲酰肼或 4-氨基-2-羟基苯甲酰肼缩合,通过同时形成脒和亚胺键形成二维 COF^[65]。后者可以通过羟基官能团化实现后修饰。首先与环氧丙醇反应形成丙二醇,后者与 3-氨基丙基三乙氧基硅缩合,其氨基进一步与叶酸反应形成剥离的片层结构。负载氟尿嘧啶后,这一叶酸后修饰的 COF 可以靶向乳腺癌细胞,实现对氟尿嘧啶的输送和释放。

3 以 SOF 为载体的药物输送

金刚石型三维 SOF 对负离子和疏水型客体具有吸收作用^[30]。这些水溶性自组装框架结构可以通过静电吸引作用高效吸收培美曲塞(Pemetrexed,PMX),通过疏水作用吸收 DOX(见图 7)^[66,67]。在生理介质(pH=7.4)中,60h 内 SOF 能够保持对>96%的吸收,而在弱酸性介质(pH=4.5)中,8h 内有超过 70%的药物流失。利用这一差异可以实现 SOF 对 PMX 和 DOX 的输送,即在血液循环中保持对药物的吸收,利用 SOF 的纳米粒尺度,通过 EPR 效应克服多药耐药性乳腺癌细胞 MCF-7/Adr 的屏蔽,在酸性癌细胞内通过酸性介质特征实现药物释放,从而显著降低了两种药物的 IC₅₀。小鼠存活测试也表明, SOF 输送药物能够显著延长其生存期。这一新的 SOF 输送方法展示出对正常组织与癌细胞的优良响应性,从而能够实现体内药物递送与癌细胞内释放,与包埋负载技术相比,省去了负载及后续纯化过程,载

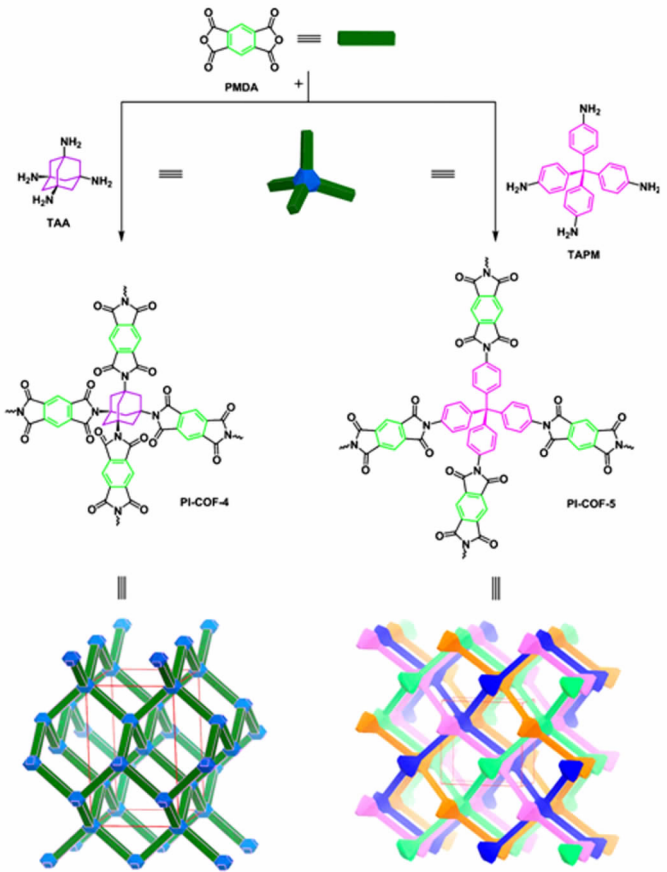


图 5 均苯四甲酸二酐与四甲基金刚烷和四氨基苯基甲烷缩合制备 PI-COF-4 和 PI-COF-5。前者形成类金刚石结构，后者形成互穿型类金刚石结构^[62]

Figure 5 Condensation of pyromellitic dianhydride (PMDA) and tetrahedral 1,3,5,7-tetraaminoadamantane (TAA) or tetra(4-aminophenyl)methane (TAPM) gives PI-COF-4 or PI-COF-5. Linking of the linear and tunable tetrahedral building units affords the products with 3D structures based on non-interpenetrated or interpenetrated diamond nets^[62]

体与药物分离，成为单独的载运平台，使得研发“一载多药”技术成为可能，省去使用附加的刺激响应性药物释放技术，也有利于实现成本控制。

4 框架型孔结构载体药物输送面临的挑战与展望

MOF 作为有序孔结构各种功能探索取得了巨大的成功，在药物输送研究方面已经有超过 400 篇论文发表，但国内外专利申请不超过 40 项，意味着绝大多数研究在论文发表后就不会再有后续研究。构建 MOF 使用的金属多为毒性极低的过渡金属，不少配体自身的毒性也相对较低^[68]。因此，一些用于药物载体的 MOF 可能具有较低的自身毒性，具有临床前研究的价值。但有关 MOF 毒性和体内分布与代谢的研究鲜有报道，从而极大地限制了 MOF 载体的临床前研究。目前 MOF 作为光动力肿瘤疗法实体已经进入临床前研究，是 MOF 生物学应用研发的一个重要进展^[69]。COF 和 SOF 在药物输送方面的应用研究尚处于起步阶段。这两类框架结构的一个特点是组分中没有过渡金属离子。对于 COF，实现实际应用的挑战是需要克服骨架的稳定性和生物相容性。SOF 具有水相可溶性特征，我们最近的研究表明这类结构自身毒性较低，但体内代谢研究尚需要进一步研究。

实现药物输送的临床应用是一个复杂的系统工程。脂质体技术尽管已经在临床得到应用，目前仍面临许多技术问题需要克服^[70]。与制备相关的问题包括批次可重复性、低负载、有效灭菌方法、稳定性及

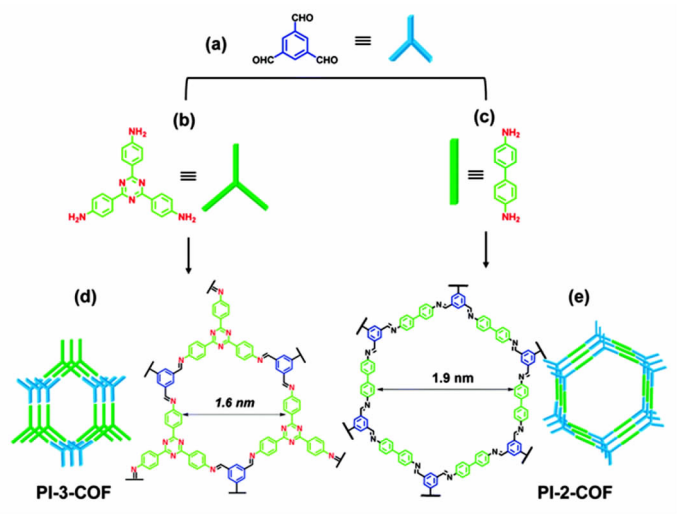


图 6 PI-3-COF 和 PI-2-COF 的合成及孔径和层状堆积几何模式^[63]

Figure 6 Schematic illustration of condensation reactions between 1,3,5-triformylbenzene and two amino derivatives 2,4,6-tris(4-aminophenyl)-s-triazine and 4,4'-biphenyldiamine to give polyimine-based PI-3-COF and PI-2-COF. The controlled self-assembly affords the COFs with porous structures having a tunable pore width and layered stacking geometry^[63]

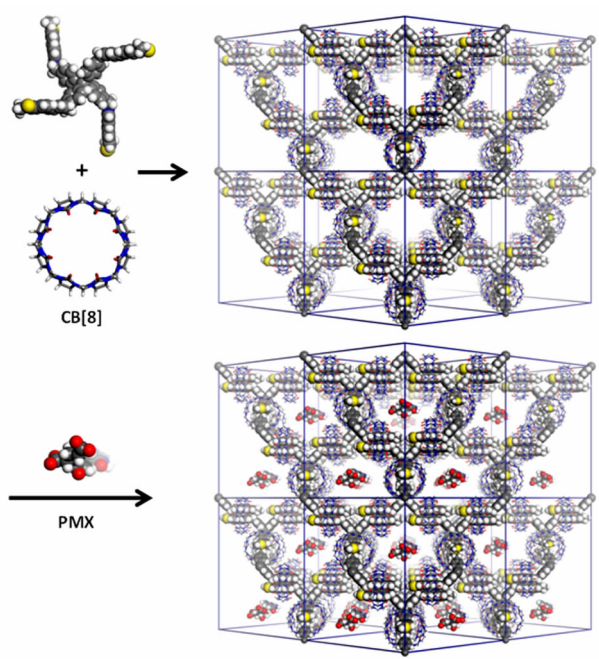


图 7 超分子有机框架 SOF 的组装及其对培美曲塞的吸收示意图^[66]

Figure 7 Schematic representation of the self-assembly of SOF and its adsorption for pemetrexed^[66]

规模化生产等。与综合竞争力相关的则是原料价格昂贵,使得脂质体药物总体价格高昂。框架结构在面对以上各个因素中具有较高的竞争优势,理论上提供了发展药物输送临床应用的新途径。但要实现这一目标,对载体自身细胞和体内毒性和代谢研究必不可少,对于固相框架结构,还需要克服可能的体内堆积和慢性毒性等。药物输送技术应用于临床获得竞争性的一个因素是价格控制,利用结构简单的框架载体输送药物将有利于实现这一目标,并且应该尽量避免引入过于复杂的调控和响应性策略。药物输送研究

目的是为了获得应用,面向应用提出课题在本领域应受到更多重视。

参考文献:

- [1] Yaghi O M, Li H. *J Am Chem Soc*, 1995, 117(41): 10401~10402.
- [2] Maji TK, Kitagawa S. *Pure Appl Chem*, 2007, 79(12): 2155~2177.
- [3] Li J R, Kuppler R J, Zhou H C. *Chem Soc Rev*, 2009, 38(5): 1477~1504.
- [4] Ma L, Abney C, Lin W. *Chem Soc Rev*, 2009, 38(5): 1248~1256.
- [5] He Y, Zhou W, Krishna R, Chen B. *Chem Commun*, 2012, 48(97): 11813~11831.
- [6] Gui B, Meng X, Xu H, Wang C. *Chin J Chem*, 2016, 34(2): 186~190.
- [7] Pei X, Chen Y, Li S, Zhang S, Feng X, Zhou J, Wang B. *Chin J Chem*, 2016, 34(2): 157~174.
- [8] Liu D, Wang X, Chen Y P, Yuan S, Zhong C, Zhou H C. *Sci China Chem*, 2016, 59(8): 975~979.
- [9] 黄刚, 陈玉贞, 江海龙. *化学学报*, 2016, 74(2): 113~129.
- [10] Cheng T, Hu J, Zhou C, Wang Y, Zhang M. *Sci China Chem*, 2016, 59(8): 929~947.
- [11] Sun D, Li Z. *Chin J Chem*, 2017, 35(2): 135~147.
- [12] Cote A P, Benin A I, Ockwig NW, O'Keeffe M, Matzger A J, Yaghi O M. *Science*, 2005, 310(5751): 1166~1170.
- [13] Feng X, Ding X, Jiang D. *Chem Soc Rev*, 2012, 41(18): 6010~6022.
- [14] Liu X H, Guan C Z, Wang D, Wan L J. *Adv Mater*, 2014, 26(40): 6912~6920.
- [15] Ding S Y, Wang W. *Chem Soc Rev*, 2013, 42(2): 548~568.
- [16] 杨涛, 崔亚男, 陈怀银, 李伟华. *化学学报*, 2017, 75(4): 339~350.
- [17] Wu M X, Yang Y W. *Chin Chem Lett*, 2017, 28(6): 1135~1143.
- [18] 张春燕, 罗建新, 李爱阳, 蒋美丽, 喻桂鹏, 潘春跃. *高分子通报*, 2016, (2): 32~39.
- [19] Yang L, Wei D C. *Chin Chem Lett*, 2016, 27(8): 1395~1404.
- [20] Ma L, Wang S, Feng X, Wang B. *Chin Chem Lett*, 2016, 27(8): 1383~1394.
- [21] Wang H, Ding H, Meng X, Wang C. *Chin Chem Lett*, 2016, 27(8): 1376~1382.
- [22] Zhang K D, Tian J, Hanifi D, Zhang Y, Sue A C H, Zhou T Y, Zhang L, Zhao X, Liu Y, Li Z T. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(47): 17913~17918.
- [23] Li Y, Dong Y, Miao X, Ren Y, Zhang B, Wang P, Yu Y, Li B, Isaacs L, Cao L. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57(3): 729~733.
- [24] 王辉, 张丹维, 黎占亭. *高分子学报*, 2017, (1): 19~26.
- [25] Zhang Y, Zhan T G, Zhou T Y, Qi Q Y, Xu X N, Zhao X. *Chem Commun*, 2016, 52(48): 7588~7591.
- [26] Wu Y P, Yang B, Tian J, Yu S B, Wang H, Zhang D W, Liu Y, Li Z T, *Chem Commun*, 2017, 53(100): 13367~13370.
- [27] Tian J, Chen L, Zhang DW, Liu Y, Li ZT. *Chem Commun*, 2016, 52(38): 6351~6362.
- [28] Pfeffermann M, Dong R, Graf R, Zajackowski W, Gorelik T, Pisula W, Narita A, Müllen K, Feng X. *J Am Chem Soc*, 2015, 137(45): 14525~14532.
- [29] 王辉, 张丹维, 赵新, 黎占亭. *化学学报*, 2015, 73(6): 471~479.
- [30] Tian J, Zhou T Y, Zhang S C, Aloni S, Altoe M V, Xie S H, Wang H, Zhang D W, Zhao X, Liu Y, Li ZT. *Nat Commun*, 2014, 5: 5574.
- [31] Tian J, Xu Z Y, Zhang D W, Wang H, Xie S H, Xu D W, Ren Y H, Wang H, Liu Y, Li Z T. *Nat Commun*, 2016, 7, 11580.
- [32] Tian J, Wang H, Zhang D W, Liu Y, Li Z T. *Natl Sci Rev*, 2017, 4(3): 426~436.
- [33] Bangham A D, Standish M M, Watkins J C. *J Mol Biol*. 1965, 13, 238~252.
- [34] Bulbake U, Doppalapudi S, Kommineni N, Khan W. *Pharmaceutics*, 2017, 9(2): 12.
- [35] Horcajada P, Serre C, Vallet-Regí M, Sebba M, Taulelle F, Grard Férey G. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45(36): 5974~5978.
- [36] Horcajada P, Serre C, Maurin G, Ramsahye NA, Balas F, Vallet-Regí M, Sebba M, Taulelle F, Férey G. *J Am Chem Soc*, 2008, 130(21): 6774~6780.
- [37] Ganta S, Devalapally H, Shahiwal A, Amiji M. *J Controll Rel*, 2008, 126(3): 187~204.
- [38] Liu D, Yang F, Xiong F, Gu N. *Theranostics* 2016, 6(9): 1306~1323.
- [39] Yang K, Feng L, Liu Z. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 105: 228~241.
- [40] Wang H, Huang Q, Chang H, Xiao J, Cheng Y. *Biomater Sci*, 2016, 4(3): 375~390.
- [41] 王鑫, 谭丽丽, 杨英威. *化学学报*, 2016, 74(4): 303~311.
- [42] 黄玉, 王斯滕, 朱新远. *高分子学报*, 2017, (2): 245~258.

- [43] Gao Y J, Qiao Z Y, Wang H. *Sci China Chem*, 2016, 59(8): 991~1002.
- [44] Wu M X, Yang Y W. *Adv Mater*, 2017 *Adv Mater*, 2017, 29(23): 1606134.
- [45] Gao P F, Zheng L L, Liang L J, Yang X X, Li Y F, Huang C Z. *J Mater Chem B*, 2013, 1(25): 3202~3208.
- [46] Ren H, Zhang L, An J, Wang T, Li L, Si X, He L, Wu X, Wang C, Su Z. *Chem Commun*, 2014, 50(8), 1000~1002.
- [47] Zhu X, Gu J, Wang Y, Li B, Li Y, Zhao W, Shi J. *Chem Commun*, 2014, 50(63), 8779~8782.
- [48] Zhuang J, Kuo CH, Chou LY, Liu DY, Weerapana E, Tsung C K. *ACS Nano*, 2014, 8(3), 2812~2819.
- [49] Yang Y, Hu Q, Zhang Q, Jiang K, Lin W, Yang Y, Cui Y, Qian G. *Mol Pharmaceutics*, 2016, 13(8), 2782~2786.
- [50] Nagata S, Kokado K, Sada K. *Chem Commun*, 2015, 51(41): 8614~8617.
- [51] Lin W X, Hu Q, Yu J C, Jiang K, Yang Y Y, Xiang S C, Cui Y J, Yang Y, Wang Z Y, Qian G D. *ChemPlusChem*, 2016, 81(8), 804~810.
- [52] Ke F, Yuan Y P, Qiu L G, Shen Y H, Xie A J, Zhu J F, Tian X Y, Zhang L D. *J Mater Chem*, 2011, 21(11): 3843~3848.
- [53] Wu Y N, Zhou M, Li S, Li Z, Li J, Wu B, Li G, Li F, Guan X. *Small*, 2014, 10(14): 2927~2936.
- [54] An J, Geib S J, Rosi N L. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(24): 8376~8377.
- [55] Hu Q, Yu J, Liu M, Liu A, Dou Z, Yang Y. *J Med Chem*, 2014, 57(13): 5679~5685.
- [56] Tan L L, Li H, Qiu Y C, Chen D X, Wang X, Pan R Y, Wang Y, Zhang S X A, Wang B, Yang Y W. *Chem Sci*, 2015, 6(3): 1640~1644.
- [57] Tan LL, Li H, Zhou Y, Zhang Y, Feng X, Wang B, Yang YW. *Small*, 2015, 11(31), 3807~3813.
- [58] Wang XG, Dong ZY, Cheng H, Wan S S, Chen W H, Zou M Z, Huo J W, Deng H X, Zhang X Z. *Nanoscale*, 2015, 7(38): 16061~16070.
- [59] Meng X S, Gui B, Yuan D Q, Zeller M, Wang C. *Sci Adv*, 2016, 2: e1600480.
- [60] Paul M, Dastidar P. *Chem Eur J*, 2016, 22(3): 988~998.
- [61] Zhao F, Liu H, Mathe S D R, Dong A, Zhang J. *Nanomaterials*, 2018, 8(1): 15.
- [62] Fang Q, Wang J, Gu S, Kaspar R B, Zhuang Z, Zheng J, Guo H, Qiu S, Yan Y. *J Am Chem Soc*, 2015, 137(26): 8352~8355.
- [63] Bai L, Phua S Z F, Lim W Q, Jana A, Luo Z, Tham H P, Zhao L, Gao Q, Zhao Y. *Chem. Commun*, 2016, 52(22): 4128~4131.
- [64] Vyas VS, Vishwakarma M, Moudrakovski I, Haase F, Savasci G, Ochsenfeld C, Spatz JP, Lotsch BV. *Adv Mater*, 2016, 28(39): 8749~8754.
- [65] Mitra S, Sasmal H S, Kundu T, Kandambeth S, Kavya Illath K, Diaz D D, Banerjee R. *J Am Chem Soc*, 2017, 139(12): 4513~4520.
- [66] Tian J, Yao C, Yang W L, Zhang L, Zhang D W, Wang H, Zhang F, Liu Y, Li Z T. *Chin Chem Lett*, 2017, 28(4): 798~806.
- [67] Yao C, Tian J, Wang H, Zhang D W, Liu Y, Zhang F, Li Z T. *Chin Chem Lett*, 2017, 28(4): 893~899.
- [68] Horcajada P, Gref R, Baati T, Allan P K, Maurin G, Couvreur P, Férey G, Morris R E, Serre C. *Chem Rev*, 2012, 112(2): 1232~1268.
- [69] Lin W, He C, Lu K. *PCT Int Appl*, 2016, WO 2016061256 A1 20160421.
- [70] Pattni BS, Chupin VV, Torchilin VP. *Chem Rev*, 2015, 115(19): 10938~10966.

Porous Organic Frameworks for Drug Delivery

ZHANG Dan-wei, WANG Hui, LI Zhan-ting*

(*Department of Chemistry, Fudan University, Shanghai 200438, China*)

Abstract: Conventional liposomal and many nano-carriers realize drug delivery through entrapment. Metal-organic frameworks, covalent-organic frameworks and supramolecular organic frameworks represents different kinds of periodic porous architectures with controlled nano-scaled sizes. These frameworks can entrap molecular drugs through non-covalent interactions or covalent linking and provide new opportunity for drug delivery. This paper summarizes the research advance of the new porous architectures for this application. Their structural features and advantages as porous carriers are systematically analyzed. By comparing with the clinically approved liposomal technique, the challenges for practical applications of these porous frameworks as drug-carriers are also provided.

Key words: Drug delivery; Metal organic framework; Covalent-organic framework; Supramolecular organic framework