

Научная статья

1.3.8. Физика конденсированного состояния (физико-математические науки)

УДК 537.9, 538.93

doi: 10.25712/ASTU.1811-1416.2023.01.003

СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ АКТИВНОГО КОМПОНЕНТА (НОВОКАИН) НА ОСНОВЕ ZIF-8

Алексей Андреевич Красников¹, Ольга Валерьевна Савельева²,
Гульнара Альфридовна Воронова³, Ирина Александровна Курзина^{4†}

^{1, 2, 3, 4} Национальный исследовательский Томский государственный университет, пр. Ленина, 36, 634050, Томск, Россия

³ Национальный исследовательский Томский политехнический университет, пр. Ленина, 30, 634050, Томск, Россия

¹ alexey.krasnikov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3699-9042>

² os.moxi.01@mail.ru

³ gulnara.voronova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0367-1470>

⁴ kurzina99@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4976-2295>

Аннотация. В работе сравнивается эффективность методов загрузки лекарственного компонента (новокаина) в пористое пространство MOF: (1) одностадийная инкапсуляция *in situ*, когда новокаин добавляется к раствору во время синтеза ZIF-8 и структура каркаса формируется вокруг захваченной молекулы; (2) нанесение *ex situ* подразумевает нанесение новокаина посредством пропитки по влагоемкости носителя ZIF-8; (3) способ нанесения лекарственного компонента подразумевает метод *ex situ*, при котором диффузионной пропиткой (в избытке раствора лекарства) происходит адсорбция максимального количества новокаина. Полученные материалы анализировали с помощью РФА, УФ-спектроскопии, низкотемпературной адсорбции азота, РЭМ для сравнения методов внесения лекарственного компонента. Кинетические и текстурные данные показали, что наилучшим способом синтеза систем доставки лекарств для порошковых MOF являются методы пропитки. Кроме того, двухстадийный способ внесения лекарственного компонента обеспечивает контролируемую загрузку лекарственного компонента в пористое пространство и на внешнюю поверхность, и высвобождение в течение 2–4 дней.

Ключевые слова: ZIF-8, системы доставки лекарств, pH-контролируемое высвобождение, метод пропитки, одностадийный метод.

Благодарности: Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России, проект № FSWM-2020-0037.

Для цитирования: Красников А.А., Савельева О.В., Воронова Г.А., Курзина И.А. Системы доставки активного компонента (новокаин) на основе ZIF-8 // Фундаментальные проблемы современного материаловедения. 2023. Т. 20, № 1. С. 23–32. doi: 10.25712/ASTU.1811-1416.2023.01.003.

Original article

ACTIVE ZIF-8-BASED COMPONENT (NOVOCAINE) DELIVERY SYSTEMS

Alexey A. Krasnikov¹, Olga V. Savelyeva², Gulnara A. Voronova³, Irina A. Kurzina^{4†}

^{1, 2, 3, 4} National Research Tomsk State University, Lenin Pr., 36, Tomsk, 634050, Russia

³ National Research Tomsk Polytechnic University, Lenin Pr., 30, Tomsk, 634050, Russia

¹ alexey.krasnikov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3699-9042>

² os.moxi.01@mail.ru

³ gulnara.voronova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0367-1470>

⁴ kurzina99@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4976-2295>

Abstract. The paper compares the efficiency of methods for loading a medicinal component (novocaine) into the porous MOF space. The first method is single-stage *in situ* encapsulation, when novocaine is added to the solution during ZIF-8 synthesis and the framework structure is formed around the captured molecule. The second method consists in *ex situ* application implying the novocaine application through incipient wetness impregnation of the

ZIF-8 carrier. The third technique of applying the medicinal component represents an ex situ method when the maximum amount of novocaine is adsorbed by diffusion impregnation (abundant in the drug solution). The obtained materials were analyzed by XRD, UV-spectroscopy, low-temperature nitrogen adsorption, and SEM to compare the application methods of the medicinal component. Kinetic and textural data have shown that impregnation methods are the best way to synthesize drug delivery systems for powder MOFs. In addition, a two-stage technique of introducing the medicinal component provides controlled loading of the medicinal component into the porous space, onto the outer surface, and its release within 2-4 days.

Keywords: ZIF-8, drug delivery systems, pH-controlled release, impregnation method, single-stage method.

Acknowledgements: This work was carried out with the support of the Ministry of Sciences and Higher Education of the Russian Federation (grant No. FSWM-2020-0037).

For citation: Krasnikov, A. A., Savelyeva, O. V., Voronova, G. A. & Kurzina, I. A. (2023). Active ZIF-8-based component (novocaine) delivery systems. *Fundamental'nye problemy sovremennogo materialovedeniya (Basic Problems of Material Science (BPMS))*, 20(1), 23–32. (In Russ.). doi: 10.25712/ASTU.1811-1416.2023.01.003.

Введение

Создание новых систем локализованной доставки лекарственных препаратов в организм человека является актуальной задачей в лечении широкого спектра заболеваний. Система доставки лекарственного компонента может представлять собой лекарственную форму или лекарство с носителем, содержащее лекарственный компонент для введения в организм, направленный на повышение специфичности и локализованности транспорта лекарственного компонента в требуемые мишени (ткани) при определенных условиях, что повысит безопасность, эффективность действия лекарства. Одним из классов материалов, который могут выполнить требуемые задачи являются металлоорганические каркасы (англ. metal-organic frameworks, MOF).

Металлоорганические каркасы (MOF) представляют собой особый класс материалов, они состоят из ионов или кластеров металлов и органических многофункциональных лигандов. MOF обладают разнообразными свойствами, такими как огромная площадь удельной поверхности, высокая пористость, большой объем пор для адсорбции разных веществ или газов, высокая химическая и термическая стабильность [1]. Они находят применения в различных областях, таких как хранение газа [2], фотохимия [3], катализ [4], адсорбционные свойства [5], диагностические [6], антимикробные свойства [7] и в качестве систем доставки различных лекарств [8] биомедицине [9] и методы визуализации лекарственных компонентов.

Среди MOF перспективным в создании систем доставки лекарств является ZIF-8. Он состоит из эндогенных ионов цинка (Zn (II)), которые тетраэдрически координируют 2-метилимидазол с образованием разветвленных, объемных каркасных структур. ZIF-8 сочетает

такие свойства, как высокие значения пористости и удельной поверхности ($1000-1800 \text{ м}^2/\text{г}$ по БЭТ), высокая термическая (до $400 \text{ }^\circ\text{C}$) и гидротермальная стабильность, большой объем пор $0,6-0,8 \text{ см}^3/\text{г}$, гибкий диаметр микропор $11-12,6 \text{ \AA}$, легкость модификации, низкая токсичность и отличная биосовместимость (цинк второй по распространенности металл в организме человека, а группа имидазола находится в гистидине), стабильность в нейтральной и щелочной средах, способность к распаду в кислой среде поможет создать pH-контролируемую систему адресной доставки на его основе.

Для наиболее эффективной загрузки лекарственного компонента в носитель необходимо выбрать подходящую стратегию, которая будет обеспечивать нанесение и последующее высвобождение лекарственного компонента (рис.1):

1 способ: Одностадийный метод синтеза или инкапсулирование лекарственного компонента в поры MOF in situ. При этой стратегии лекарственное вещество вносится в раствор лиганда или ионов металла, затем растворы смешивают и проводят традиционный синтез носителя.

2 способ: Использование лекарственного компонента в качестве лиганда или его будущего прекурсора во время синтеза in situ, что аналогично первому, однако при данном методе происходит формирование координационных связей лекарственного компонента с ионами металла. Ограничение метода – возможная потеря лекарственной активности.

3 способ: Постсинтетическая модификация MOF путем использования метода пропитки ex situ. При данном методе предполагается, что лекарственный компонент будет диффундировать в поры/каналы MOF благодаря капиллярным эффектам, физической адсорбции. Методы пропитки подразделяется на пропитку по: вла-

гоемкости, когда $V_{\text{пор}} = V$ пропиточного раствора, к сухому носителю по каплям вносят раствор и тщательно перемешивают; диффузионный режим пропитки, когда дисперсия MOF перемешивается в избытке раствора лекарственного компонента, который проникает и ад-

сорбируется в пористом пространстве и на внешней поверхности.

Актуальным является определение способа внесения лекарственного компонента, который обеспечивает лучшую загрузку и обеспечит контролируемое высвобождение без эффекта “концентрационного шторма”.

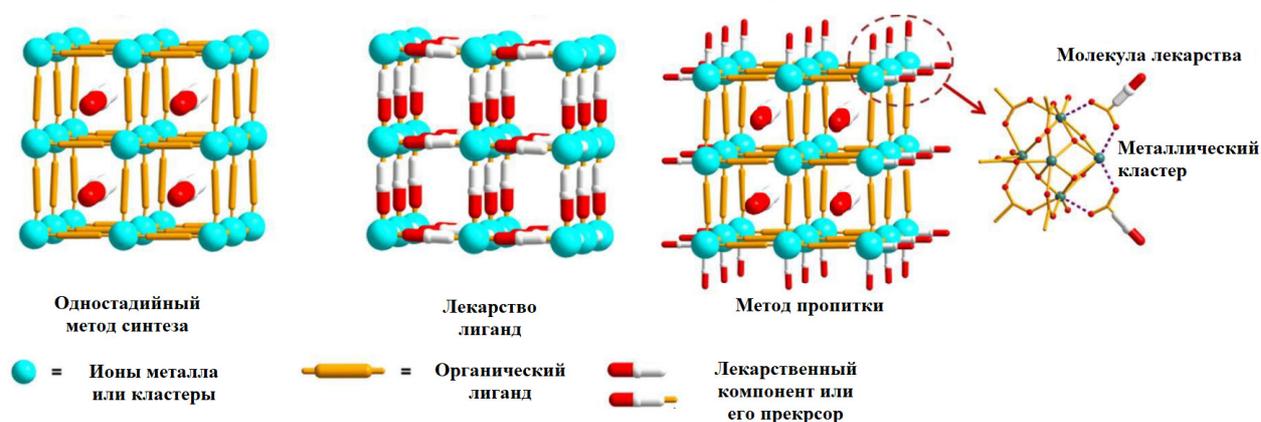


Рис.1. Схема методов синтеза систем доставки лекарств на основе MOF [10]

Fig.1. Scheme of methods for synthesizing MOF-based drug delivery systems [10]

В настоящее время известно несколько примеров использования композитов ZIF-8/лекарственный компонент в качестве систем доставки лекарств (таблица 1).

Таблица 1. Системы доставки лекарственных компонентов на основе ZIF-8

Table 1. Drug delivery systems based on ZIF-8

Метод синтеза ZIF-8	Метод загрузки лекарства / лекарство	Выход лекарственного компонента, время	Применение средства доставки	Ссылка
сольвотермальный	пропитка по влагоемкости/доксорубицин	Высвобождение доксорубицина составило 56 % за 30 дней в фосфатном буфере pH 7,4	Лечение рака (карцинома, аденокарцинома, лейкоз)	[11]
соосаждение	Одностадийный/метформин	11 % в фосфатном буфере за 24 часа; 80 % в фосфатном буфере за 24 часа в присутствии глюкозы 4мг/мл	Лечение диабета	[12]
соосаждение	одностадийный/зеленый индоцианин/доксорубицин	53,7 % доксорубицина высвобождается за 60 ч при pH 5,0 и 24,9% за 60 ч при pH 6,0 без действия лазера. При действии лазера 57 % доксорубицина высвобождается при pH 5,0	Фототермическая терапия лечения рака	[13]

сольвотермальный	одностадийный/доксепин	12 % доксопеина возможно загрузить в расчетном эксперименте	Антидепрессант при лечении боли	[14]
сонохимический	одностадийный/симвастаин	30,77% за 8 дней	Лечение гиперлипидемии	[15]
соосаждение	одностадийный/рапамицин	Высвободилось 45,7 % рапамицина за 97 часов при pH 7,4; 70,9 % за 97 часов при pH 6,5; 86,6 % за 49 часов при pH 5	Лечение рака аутофагией	[16]
соосаждение	одностадийный/6-меркаптопурин	982 мг за 12 дней	Лечение хронических заболеваний (лейкоза, воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного артрита и т.д.)	[17]
сонохимический	одностадийный/ибупрофен	29 % возможно загрузить в расчетном эксперименте	Анальгетик и противовоспалительное средство	[18]
соосаждение	по избытку пропиточного раствора/5-фторурацил	За 10 часов выход – фторурацила составляет 53 % и 89 % при pH 7,4 и pH 5; 92 % лекарства высвобождается за 7 дней при pH 5	Лечение рака	[19]
соосаждение	одностадийный/дигидроартемизин	72 %, 60 %, 24,5 % дигидроартемизина высвобождается за 24 часа при pH 5,5, 6,8, 7,4 соответственно	Лечение рака	[20]
сольвотермальный	одностадийный / бензнидазол	83 % бензнидазола высвободилось за 2 часа при pH 4,5 и pH 7,6 высвободилось 80 % через 7 часов	Лечение Болезни Шагаса	[21]

Системы доставки лекарств имеют в основном два способа загрузки лекарств в ZIF-8 (таблица 1): (1) в процессе роста MOF с помощью одностадийного метода конструирования материалов MOF/лекарство. Наиболее часто применяется одностадийный метод синтеза, который сочетает в себе преимущества простого способа реализации, равномерного нанесения в пористое пространство материала, но и недостатки в виде того, что большая часть лекарства

вымывается и удаляется при фильтрации во время фильтрования и промывки, неизвестно какое количество лекарства внесено. (2) способ метод пропитки, при котором лекарства загружаются в поры MOF за счет капиллярной силы, электростатического взаимодействия или координационной превращений. Внесение лекарственного компонента пропиткой более экономично и обеспечивает контроль вносимой концентрации при пропитке, однако есть вероят-

ность того, что большая часть лекарства адсорбируется на внешней поверхности, что приведет к неконтролируемому высвобождению. Минимизировать это явление поможет способ, при котором носитель вносится в избыток пропиточного раствора, и разница концентраций показывает количество вносимого лекарства.

Новокаин (Procaine, НК). НК – нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), который используется для облегчения боли и воспаления [1]. В данной работе используется как модельное лекарство для понимания механизма высвобождения из носителя ZIF-8, а также сравнения способа загрузки лекарства в носитель.

Таким образом, это исследование направлено на определение выбора метода синтеза системы доставки и сравнения способа загрузки лекарственного компонента на основании кинетики высвобождения новокаина из пористого пространства носителя.

Материалы и методы

Синтез ZIF-8 осуществляли гидротермальным методом. Необходимое количество прекурсоров (0,594 г $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ и 3,28 г 2-метилимидазола) растворяли в 20 мл дистиллированной воды, приготовленной по ГОСТ 6709-72, смешивали растворы, тщательно пе-

ремешивали и переносили в тefлоновый автоклав, который помещали в сушильный шкаф на 45 минут при температуре 120 °С, затем дважды промывали и сушили в течении ночи, дважды дегазировали 1 ч при 90 °С, 3 ч при 150 °С, причем повторная дегазация увеличивает площадь удельной поверхности, за счет удаления непрореагировавшего 2-метилимидазола.

Загрузку лекарственного компонента новокаина производили тремя способами:

1 способ (одностадийный метод синтеза): определенное количество лекарства (0,1362 г) добавляли в раствор лиганда, который смешивали с раствором ионов металла и проводили стандартный синтез;

2 способ (метод пропитки по влагеомкости): на 1 г дегазированного ZIF-8 наносили по каплям 0,8 мл пропиточного раствора с концентрацией новокаина $C = 0,07$ мг/мл, тщательно перемешивали, затем сушили, промывали и проводили дегазацию указанную выше;

3 способ (по избытку пропиточного раствора): 0,3 г дегазированного ZIF-8 вносили в 30 мл раствора новокаина с концентрацией $C = 0,07$ мг/мл при постоянном перемешивании до установления адсорбционного равновесия, которое определяли взятием проб раствора и анализом на спектрофотометре в УФ-области (рис.2).

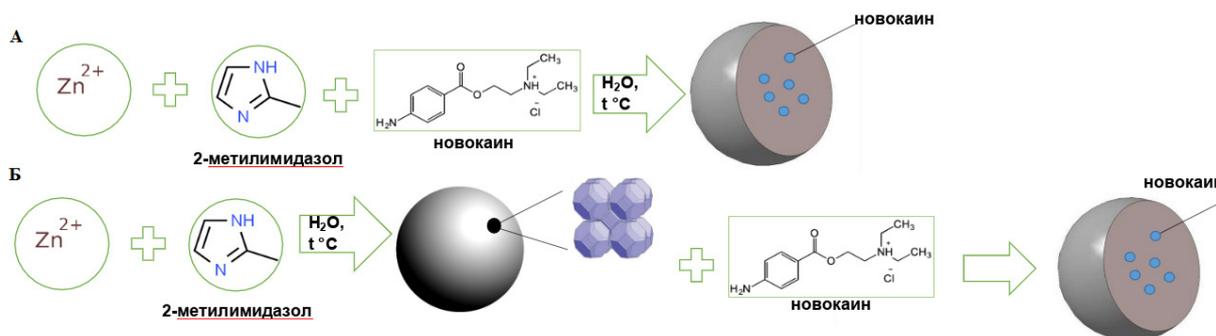


Рис.2. Схемы синтезов материалов: первая схема А – одностадийный способ синтеза, Б – двухстадийный способ (метод пропитки раствором)

Fig.2. Schemes for synthesizing materials: the first scheme A is a single-stage synthesis method method, B is a two-stage method (solution impregnation method)

Исследование образцов методом рентгенофазового (XRD) проводили с использованием дифрактометра XRD-7000 Shimadzu, Япония, $CuK\alpha$ -излучение. Паттерны регистрировали в диапазоне 2θ от 3 до 65° с шагом по углу 0.02° и временем счета на шаг 1 с.

Морфологию ZIF-8 анализировали с помощью сканирующего электронного микроскопа

(СЭМ) и с использованием микроскопа (JEOL 1200 EX2 (Hitachi, Япония) соответственно. В обоих случаях SEM распределение частиц по размерам определялось с помощью программного обеспечения ImageJ с данными, измеренными более чем 900 частиц.

Текстурные свойства материалов ZIF-8 определяли по адсорбции и десорбции азота при

температуре $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ с использованием прибора Micromeritics Tristar. Перед анализом ≈ 30 мг образца дегазировали при $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 часа, затем $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3 часов. Удельную площадь поверхности рассчитывали, используя линеаризацию БЭТ вокруг монослоя, а объем пор и оценивали, используя метод Horváth-Kawazoe.

Исследование кинетики высвобождения новокаина трех систем доставки проводили в виалах 30 мл при постоянном перемешивании магнитной мешалкой при комнатной температуре. В растворы фосфатных буферов с кислым (рН 5,5) и нейтральным рН (7,4) помещали 0,06 г систем доставки с новокаином на основе ZIF-8 и фиксировали процесс высвобождения лекарства отбором проб 3 мл через определенные промежутки времени (1,5, 5, 10, 15 минут,

затем каждые 30 минут, час), затем возвращали 3 мл буферного раствора. ZIF-8 отделяли от раствора центрифугированием и возвращали в виалы, в растворе определяли концентрацию новокаина спектрофотометрически на спектрофотометре СФ-2000 в кварцевой кювете 1 см и длине волны при 290 нм.

Результаты и обсуждения

При одностадийном способе синтеза и при пропитке носителя раствором новокаина на дифрактограмме не наблюдается изменений в фазовом составе образцов: присутствует фаза ZIF-8, посторонние фазы отсутствуют, что показано на рис.3.

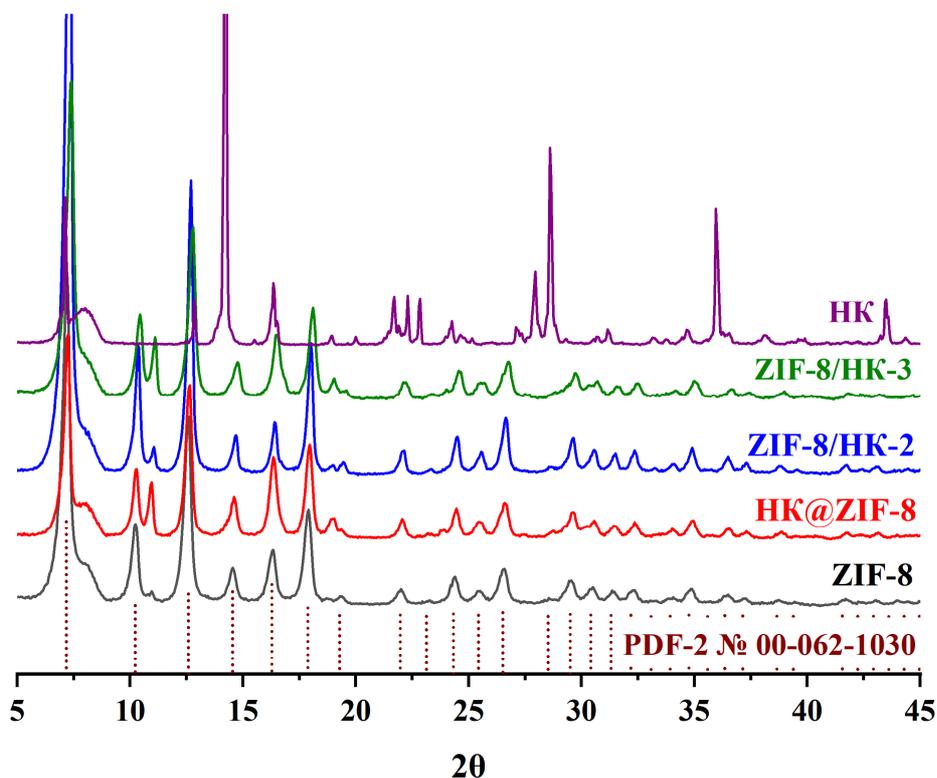


Рис.3. Дифрактограммы образцов на основе ZIF-8, где внесение лекарства проводилось разными методами: HK@ZIF-8 – одностадийный метод, ZIF-8/HK-2 методом пропитки по влагоемкости ($V_{\text{sol}}=V_{\text{pore}}$), ZIF-8/HK-3 метод пропитки в избытке пропиточного раствора

Fig.3. X-ray diffraction patterns of samples based on ZIF-8, where the loading of the drug was carried out by different methods: NK@ZIF-8 – one-stage method, ZIF-8/NK-2 method of impregnation by moisture capacity ($V_{\text{sol}}=V_{\text{pore}}$), ZIF-8/NK-3 method of impregnation in excess impregnating solution

Согласно результатам низкотемпературной адсорбции азота, приведенным в таблице 2. При одностадийном синтезе, так и при пропитке носителя лекарством (ZIF-8) наблюдаем

снижении величины удельной поверхности и величин объема пор, что свидетельствует о заполнении пористого пространства и поверхности лекарством.

Таблица 2. Текстуальные характеристики материалов**Table 2.** Textural characteristics of materials

Образец	Суд., м ² /г	V _{пор} , см ³ /г
ZIF-8	1527	0,84
НК@ZIF-8	889	0,56
ZIF-8/НК-2	1342,21	0,74
ZIF-8/НК-3	659,14	0,72

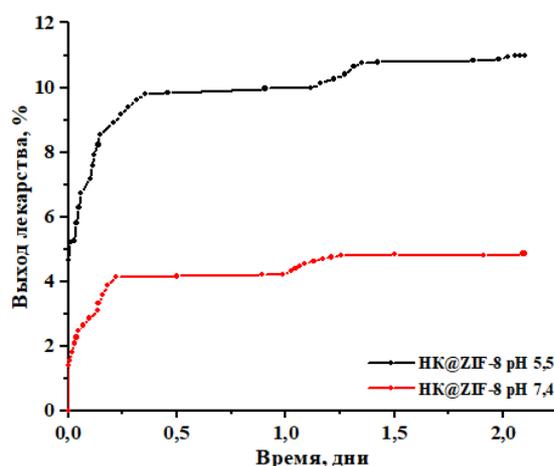
Из кривой высвобождения новокаина для всех образцов, приготовленных одностадийным способом синтеза, можем заметить, что процесс высвобождения новокаина протекает в 3 стадии: на первой стадии наблюдаем заметный рост концентрации (от 0 до 0,25 дня), что обусловлено десорбцией лекарства с внешней поверхности носителя, затем наблюдаем период плато (от 0,25 до 1-3 дней), которое характерно для диффузии растворителя в пористое пространство носителя с лекарством, третий рост концентрации (после 1-3 дней) обусловлен десорбцией лекарства из пор носителя растворителем. Данный процесс высвобождения характерен для всех образцов, однако стадии различаются по времени. При pH 4,5 высвобождение новокаина для системы НК@ZIF-8 достигало 9 %, для нейтральной среды (pH 7,4) величина

составила 4,2 % через 5,2 часа эксперимента, более высокие значения выхода новокаина обусловлены явлениями дыхания структуры [21] в кислой среде и частичным разрушением координационных связей ионов цинка с 2-метилимидазолом в каркасе вызвавшими лучшее высвобождение лекарства.

Наилучшие значения за 3000 минут (таблица 3 и рис.4) эксперимента в кислой среде показали системы: ZIF-8/НК-3 (36 %) и ZIF-8/НК-2 (24,4 %) приготовленные методами пропитки по влагоемкости и избытку растворителя, такие системы позволяют загрузить заданное количество активного компонента проникает в пористое пространство носителя, что является ключевым фактором при создании систем доставки лекарств. Образец, приготовленным одностадийным способом синтеза НК@ZIF-8 показал результат хуже (11 %) за 3000 мин, для нейтральной среды тенденция сохраняется. При одностадийном методе синтеза не контролируется количество вещества, которое внесется в носитель, т.к. неизвестно количество лекарственного компонента, которое инкапсулируется при носителем при синтезе, а какая часть останется в маточном растворе. Наибольшее значение высвобождения 58,2 % в течение эксперимента (4,02 дня) показала система ZIF-8/НК-2, приготовленная методом пропитки.

Таблица 3. Выходы новокаина при одинаковом времени**Table 3.** Drug release of novocaine at the same time

Образец, pH	Время, 3000 минут (2,083 дня)	Выход, %
НК@ZIF-8, pH 5,5	3005	11
НК@ZIF-8, pH 7,4	2994	4,9
ZIF-8/НК-2, pH 5,5	3006	24,4
ZIF-8/НК-2, pH 7,4	3007	9,7
ZIF-8/НК-3, pH 5,5	3000	36
ZIF-8/НК-3, pH 7,4	3005	12



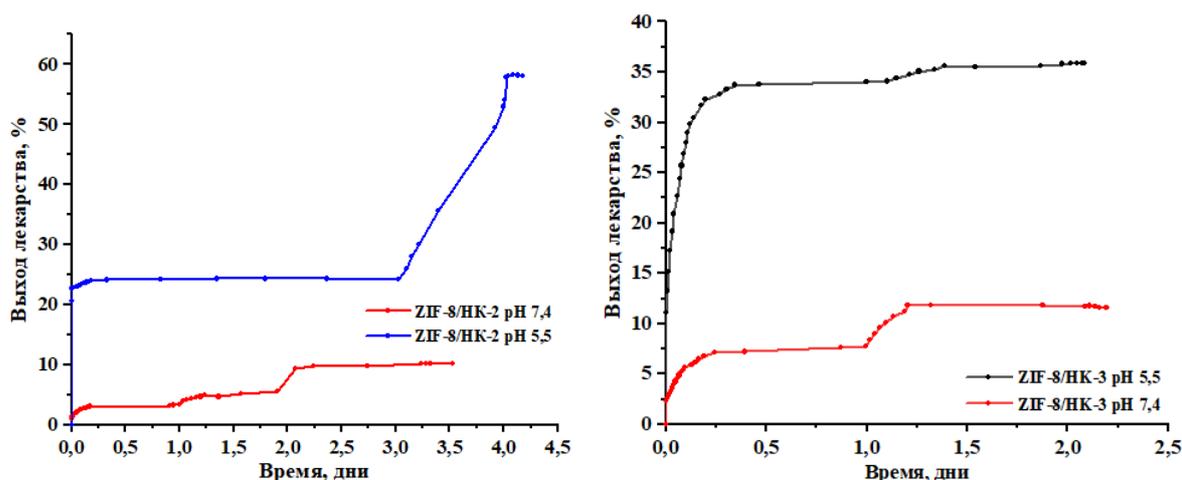


Рис.4. Кинетические кривые высвобождения новокаина для образцов на основе ZIF-8, где внесение лекарства проводилось разными методами: НК@ZIF-8 – одностадийный метод, ZIF-8/НК-2 методом пропитки по влагоемкости ($V_{\text{раствора}}=V_{\text{пор}}$), ZIF-8/НК-3 метод пропитки в избытке пропиточного раствора

Fig.4. Kinetic curves of novocaine release for samples based on ZIF-8, where the introduction of the drug was carried out by different methods: NK@ZIF-8 – one-stage method, ZIF-8 / NK-2 by the method of impregnation by water capacity ($V_{\text{solution}} = V_{\text{por}}$), ZIF-8 / NK-3 method of impregnation in excess impregnating solution

Выводы

По результатам экспериментальных исследований установлено, что кислотом pH 5,5 наблюдаем более быстрое высвобождение новокаина по сравнению с нейтральным pH 7,4 (рис.4), что может быть использовано для создания pH-чувствительных систем доставки лекарств на основе ZIF-8 к опухоли. Высвобождение активного компонента характеризовалось тремя стадиями: десорбцией лекарства с внешней поверхности, плато, которое характеризуется диффузией растворителя в пористое пространство и высвобождением лекарства из пор MOF. Наиболее подходящими методами загрузки активного компонента в носитель для создания систем доставки лекарств являются методы, основанные на пропитке раствором активного компонента, поскольку позволяют контролировать концентрацию вносимого компонента и способны загрузить больше активного компонента (36 и 24,4 %) по сравнению с одностадийным способом синтеза (11 %) за равный промежуток времени.

Список литературы

1. Park K.S., Ni Z., Côté A.P., Choi J.Y., Huang R., Uribe-Romo, F.J., Yaghi O.M. Exceptional chemical and thermal stability of zeolitic imidazolate frameworks // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006. V. 103. P. 10186–10191.

2. Mu L., Liu B., Liu H., Yang Y., Sun C., Chen G. A novel method to improve the gas storage capacity of ZIF-8 // *Journal of Materials Chemistry*. 2012. V. 22. P. 12246–12252.

3. Jing H.P., Wang C.C., Zhang Y.W., Wang P., Li R. Photocatalytic degradation of methylene blue in ZIF-8 // *Rsc Advances*. 2014. V. 4. P. 54454–54462.

4. Oozeerally R., Ramkhelawan S.D., Burnett D.L., Tempelman C.H., Degirmenci V. ZIF-8 metal organic framework for the conversion of glucose to fructose and 5-hydroxymethyl furfural // *Catalysts*. 2019. V. 9. P. 812.

5. Yamamoto D., Maki T., Watanabe S., Tanaka H., Miyahara M.T., Mae K. Synthesis and adsorption properties of ZIF-8 nanoparticles using a micromixer // *Chemical Engineering Journal*. 2013. V. 227. P. 145–150.

6. Yan J., Liu C., Wu Q., Zhou J., Xu X., Zhang L., Zhang H. Mineralization of pH-sensitive doxorubicin prodrug in ZIF-8 to enable targeted delivery to solid tumors // *Analytical chemistry*. 2020. V. 92. P. 11453–11461.

7. Taheri M., Ashok D., Sen T., Enge T.G., Verma N.K., Tricoli A., Tsuzuki T. Stability of ZIF-8 nanopowders in bacterial culture media and its implication for antibacterial properties // *Chemical Engineering Journal*. 2021. V. 413. P. 127511.

8. Wang Q., Sun Y., Li S., Zhang P., Yao Q. Synthesis and modification of ZIF-8 and its application in drug delivery and tumor therapy // *RSC advances*. 2020. V. 10. P. 37600–37620.

9. Zou F., Jiang J., Lv F., Xia X., Ma X. Preparation of antibacterial and osteoconductive 3D-printed PLGA/Cu (I)@ ZIF-8 nanocomposite scaffolds for infected bone repair // *Journal of Nanobiotechnology*. 2020. V. 18. P. 1–14.
10. Wang L., Zheng M., Xie Z. Nanoscale metal-organic frameworks for drug delivery: a conventional platform with new promise // *Journal of Materials Chemistry B*. 2018. V. 6. P. 707–717.
11. Vasconcelos I.B., Silva T.G., Militao G.C.G., Soares T.A., Rodrigues N.M., Rodrigues M.O., Costa N.B. Jr., Freire R.O., Junior S.A. Cytotoxicity and slow release of the anti-cancer drug doxorubicin from ZIF-8 // *RSC Advances*. 2012. V. 2. P. 9437–9442.
12. Yin Z., Lina M., Xu Y., Wang Z., Cai Y., Yang X. Enzyme and Au nanoparticles encapsulated ZIF-8 for glucose responsive closed-loop drug delivery // *Materials Letters*. 2012. V. 301. P. 130–276.
13. Yang C., Xu J., Yang D., Wang X., Liu B., He N., Wang Z. ICG@ZIF-8: One-step encapsulation of indocyanine green in ZIF-8 and use as a therapeutic nanoplatform // *Chinese Chemical Letters*. 2018. V. 29. P. 1421–1424.
14. Doua X., Keywanlub M., Tayebbeb R., Mahdavi B. Simulation of adsorption and release of doxepin onto ZIF-8 including in vitro cellular toxicity and viability // *Journal of Molecular Liquids*. 2021. V. 329. P. 115557.
15. Qiao M., Xu Z., Pei X., Liu Y., Wang J., Chen J., Zhu Z., Wan Q. Nano SIM@ZIF-8 modified injectable High-intensity biohydrogel with bidirectional regulation of osteogenesis and Anti-adipogenesis for bone repair // *Chemical Engineering Journal*. 2022. V. 434. P. 134583.
16. Xu M., Hu Y., Ding W., Li F., Lin J., Wu M., Wu J., Wen L.-P., Qiu B., Wei P.-F., Lia P. Rationally designed rapamycin-encapsulated ZIF-8 nanosystem for overcoming chemotherapy resistance // *Biomaterials*. 2020. V. 258. P. 120308.
17. Kaura H., Mohanta G.C., Gupta V., Kukara D., Tyagi S. Synthesis and characterization of ZIF-8 nanoparticles for controlled release of 6-mercaptopurine drug // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2017. V. 41. P. 106–112.
18. Phuoc H.H., Salles F., Renzo F.D., Trens P. One-pot synthesis of 5-FU@ZIF-8 and ibuprofen@ZIF-8 nanoparticles // *Inorganica Chimica Acta*. 2020. V. 500. P. 119–229.
19. Sun C.-Y., Qin C., Wang X.-L., Yang G.-S, Shao K.-Z, Lan Y.-Q., Su Z.-M., Huang P., Wang C.-G., Wang E.-B. Zeolitic imidazolate framework-8 as efficient pH-sensitive drug delivery vehicle // *Dalton Transactions*. 2012. V. 41. P. 6906.
20. Li Y. et al. MOF nanoparticles with encapsulated dihydroartemisinin as a controlled drug delivery system for enhanced cancer therapy and mechanism analysis // *Journal of Materials Chemistry B*. 2020. V. 8. P. 7382–7389.
21. de Moura Ferraz L.R. et al. Benzimidazole in vitro dissolution release from a pH-sensitive drug delivery system using Zif-8 as a carrier // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2021. V. 32. P. 1–15.

Информация об авторах

А. А. Красников – аспирант Национального исследовательского Томского государственного университета.

О. В. Савельева – студент Национального исследовательского Томского государственного университета.

Г. А. Воронова – кандидат химических наук, доцент, Национальный исследовательский Томский государственный университет; Национальный исследовательский Томский политехнический университет.

И. А. Курзина – доктор физико-математических наук, профессор, Национальный исследовательский Томский государственный университет.

References

1. Park, K. S., Ni, Z., Côté, A. P., Choi, J. Y., Huang, R., Uribe-Romo, F. J. & Yaghi, O. M. (2006). Exceptional chemical and thermal stability of zeolitic imidazolate frameworks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, (103), 10186–10191.
2. Mu, L., Liu, B., Liu, H., Yang, Y., Sun, C. & Chen, G. (2012). A novel method to improve the gas storage capacity of ZIF-8. *Journal of Materials Chemistry*, (22), 12246–12252.
3. Jing, H. P., Wang, C. C., Zhang, Y. W., Wang, P. & Li, R. (2014). Photocatalytic degradation of methylene blue in ZIF-8. *Rsc Advances*, (4), 54454–54462.
4. Oozeerally, R., Ramkhelawan, S. D., Burnett, D. L., Tempelman, C. H. & Degirmenci, V. (2019). ZIF-8 metal organic framework for the conversion of glucose to fructose and 5-hydroxymethyl furfural. *Catalysts*, (9), 812.
5. Yamamoto, D., Maki, T., Watanabe, S., Tanaka, H., Miyahara, M. T. & Mae, K. (2013). Synthesis and adsorption properties of ZIF-8 nanoparticles using a micromixer. *Chemical Engineering Journal*, (227), 145–150.
6. Yan, J., Liu, C., Wu, Q., Zhou, J., Xu, X., Zhang, L. & Zhang, H. (2020). Mineralization of pH-sensitive doxorubicin prodrug in ZIF-8 to en-

able targeted delivery to solid tumors. *Analytical chemistry*, (92), 11453–11461.

7. Taheri, M., Ashok, D., Sen, T., Enge, T. G., Verma, N. K., Tricoli, A. & Tsuzuki, T. (2021). Stability of ZIF-8 nanopowders in bacterial culture media and its implication for antibacterial properties. *Chemical Engineering Journal*, (413), 127511.

8. Wang, Q., Sun, Y., Li, S., Zhang, P. & Yao, Q. (2020). Synthesis and modification of ZIF-8 and its application in drug delivery and tumor therapy. *RSC advances*, (10), 37600–37620.

9. Zou, F., Jiang, J., Lv, F., Xia, X. & Ma, X. (2020). Preparation of antibacterial and osteoconductive 3D-printed PLGA/Cu (I)@ ZIF-8 nanocomposite scaffolds for infected bone repair. *Journal of Nanobiotechnology*, (18), 1–14.

10. Wang, L., Zheng, M. & Xie, Z. (2018). Nanoscale metal-organic frameworks for drug delivery: a conventional platform with new promise. *Journal of Materials Chemistry B*, (6), 707–717.

11. Vasconcelos, I. B., Silva, T. G., Militao, G. C. G., Soares, T. A., Rodrigues, N. M., Rodrigues, M. O., Costa, N. B. Jr., Freiree, R. O. & Junior, S. A. (2012). Cytotoxicity and slow release of the anti-cancer drug doxorubicin from ZIF-8. *RSC Advances*, (2), 9437–9442.

12. Yin, Z., Lina, M., Xu, Y., Wang, Z., Cai, Y. & Yang, X. (2012). Enzyme and Au nanoparticles encapsulated ZIF-8 for glucose responsive closed-loop drug delivery. *Materials Letters*, (301), 130–276.

13. Yang, C., Xu, J., Yang, D., Wang, X., Liu, B., He, N. & Wang, Z. (2018). ICG@ZIF-8: One-step encapsulation of indocyanine green in ZIF-8 and use as a therapeutic nanoplatform. *Chinese Chemical Letters*, (29), 1421–1424.

14. Doua, X., Keywanlub, M., Tayebbeb, R. & Mahdavi, B. (2021). Simulation of adsorption and release of doxepin onto ZIF-8 including in vitro cellular toxicity and viability. *Journal of Molecular Liquids*, (329), 115557.

15. Qiao, M., Xu, Z., Pei, X., Liu, Y., Wang, J., Chen, J., Zhu, Z. & Wan, Q. (2022). Nano SIM@ZIF-8 modified injectable High-intensity hydrogel with bidirectional regulation of osteo-

genesis and Anti-adipogenesis for bone repair. *Chemical Engineering Journal*, (434), 134583.

16. Xu, M., Hu, Y., Ding, W., Li, F., Lin, J., Wu, M., Wu, J., Wen, L.-P., Qiu, B., Wei, P.-F. & Lia, P. (2020). Rationally designed rapamycin-encapsulated ZIF-8 nanosystem for overcoming chemotherapy resistance. *Biomaterials*, (258), 120308.

17. Kaura, H., Mohanta, G. C., Gupta, V., Kukkara, D. & Tyagi, S. (2017). Synthesis and characterization of ZIF-8 nanoparticles for controlled release of 6-mercaptopurine drug. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, (41), 106–112.

18. Phuoc, H. H., Salles, F., Renzo, F. D. & Trens, P. (2020). One-pot synthesis of 5-FU@ZIF-8 and ibuprofen@ZIF-8 nanoparticles. *Inorganica Chimica Acta*, (500), 119–229.

19. Sun, C.-Y., Qin, C., Wang, X.-L., Yang, G.-S., Shao, K.-Z., Lan, Y.-Q., Su, Z.-M., Huang, P., Wang, C.-G. & Wang, E.-B. (2012). Zeolitic imidazolate framework-8 as efficient pH-sensitive drug delivery vehicle. *Dalton Transactions*, (41), 6906.

20. Li, Y. et al. (2020). MOF nanoparticles with encapsulated dihydroartemisinin as a controlled drug delivery system for enhanced cancer therapy and mechanism analysis. *Journal of Materials Chemistry B*, (8), 7382–7389.

21. de Moura Ferraz, L. R. et al. (2021). Benzimidazole in vitro dissolution release from a pH-sensitive drug delivery system using Zif-8 as a carrier. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, (32), 1–15.

Information about the authors

I. A. Kurzina – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, professor, National Research Tomsk State University.

G. A. Voronova – Candidate of Chemical Sciences, associate professor, National Research Tomsk State University; National Research Tomsk Polytechnic University.

A. A. Krasnikov – Postgraduate Student, National Research Tomsk State University.

O. V. Savelyeva – Student, National Research Tomsk State University.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 23.12.2022; одобрена после рецензирования 16.01.2023; принята к публикации 31.01.2023.

The article was received by the editorial board on 23 Dec. 22; approved after reviewing 16 Jan. 23; accepted for publication 31 Jan. 23.