



В.В. Иващенко ✉ 

Инновационные системы доставки лекарственных средств на примере металлоорганических каркасов: перспективы развития направления (библиометрический и патентный анализ)

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Иващенко Валентина Владиславовна; IvashchenkoVV@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Применение металлоорганических каркасов (МОК) в качестве систем доставки лекарственных препаратов представляет собой перспективное направление исследований в первую очередь благодаря возможности осуществлять таргетную доставку. За последние несколько лет появилось множество работ, связанных с разработкой новых материалов – носителей лекарственных средств, интеллектуальные права на которые закреплены путем получения патентов на изобретения.

ЦЕЛЬ. Анализ мировых практик применения металлоорганических каркасов в качестве экспериментальных систем доставки лекарств для оценки возможности их использования в индустрии, а также определения степени готовности технологий в данной области для практического применения.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проведен патентный поиск по системам доставки лекарственных средств на базе МОК. В результате поиска сформирована патентная коллекция – 890 патентов. Дальнейшее исследование построено на анализе части коллекции, которую составляют действующие патенты – 442. Представлена география патентования и выявлены наиболее активные правообладатели. Перечислены лекарственные средства, загружаемые в МОК. Подробно проанализировано направление загрузки противоопухолевых агентов, в том числе приведены примеры комбинированной терапии. Отдельно представлены примеры загрузки пролекарств и биоактивных молекул.

ВЫВОДЫ. Количественный анализ патентов на изобретения, в основном принадлежащих образовательным организациям, указывает на отсутствие значимого коммерческого интереса к этой области. Основными факторами, сдерживающими развитие этого направления, являются токсичность материалов, проблемы биосовместимости и эффективности загрузки, а также необходимость проведения клинических исследований для подтверждения безопасности и результативности МОК как систем доставки лекарств.

Ключевые слова: металлоорганический каркас; доставка лекарственных средств; мишень; направленная доставка; системы доставки; носители; терапевтические агенты; таргетная доставка; онкология; онкологические препараты; противоопухолевые препараты

Для цитирования: Иващенко В.В. Инновационные системы доставки лекарственных средств на примере металлоорганических каркасов: перспективы развития направления (библиометрический и патентный анализ). *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(2):134–147. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-134-147>

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Valentina V. Ivashchenko ✉ 

Development Potential of Innovative Drug Delivery Systems as Exemplified by Metal–Organic Frameworks (Bibliometric and Patent Analysis)

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ **Valentina V. Ivashchenko**; IvashchenkoVV@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Metal–organic frameworks (MOFs) as novel drug delivery systems are a promising area of research, primarily due to their potential for targeted drug delivery. Over the past few years, there have been numerous publications on the development of novel carriers for drug delivery, and intellectual property rights for these carriers have been secured through patents.

AIM. This study aimed to analyse the global practices in the use of MOFs as experimental drug delivery systems in order to assess the applicability of MOFs in the pharmaceutical industry and evaluate the readiness of existing technologies for practical application.

DISCUSSION. A comprehensive patent search was conducted to identify MOF-based drug delivery systems. As a result, the author formed a collection of 890 patents and used 442 patents that were active at the time of the study for further research. The author examined the geography of patenting and identified the most active patent holders of recent years. Furthermore, the research classified medicines loaded into MOFs, with an additional detailed analysis of MOF loading with antitumour agents as the most developed area. The analysis of antitumour agents considered examples of combination therapies using MOFs. In addition, this study characterised MOFs loaded with prodrugs and bioactive molecules.

CONCLUSIONS. The patent landscape, dominated by educational institutions, reflects a limited amount of preclinical data and a lack of significant commercial interest in MOF-based drug delivery systems. Key barriers to the development of MOF-based drug delivery systems are the toxicity of materials, the challenges associated with biocompatibility and loading efficiency, and the need for clinical trials to confirm the safety and effectiveness of MOFs as drug delivery systems.

Keywords: metal–organic framework; drug delivery; target; targeted delivery; delivery systems; carriers; therapeutic agents; cancer; anticancer agents; antitumour agents

For citation: Ivashchenko V.V. Development potential of innovative drug delivery systems as exemplified by metal–organic frameworks (bibliometric and patent analysis). *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(2):134–147. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-15-2-134-147>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка и введение в гражданский оборот таргетных систем доставки лекарственных средств позволяет расширить арсенал эффективных и безопасных лекарственных препаратов, достичь снижения негативного влияния токсичных действующих веществ на здоровые ткани и органы, а также сократить риск системных побочных эффектов [1].

Использование инновационных систем доставки лекарственных средств актуально

при создании новых оригинальных препаратов. Процент неудач при выборе молекулы в качестве потенциального лекарственного средства достаточно велик. Вероятность успеха составляет всего 13,8%, а по имеющимся прогнозам только около 4% из исследуемых биологически активных молекул достигнут стадии регистрации¹. Благодаря разработкам систем доставки, уменьшающих токсичность лекарственного средства, арсенал последних может быть расширен.

¹ Косенко ВВ. От разработки до оборота: регуляторные особенности жизненного цикла ЛП. <https://gxpnews.net/2024/05/ot-razrabotki-do-oborota-regulyatornye-osobennosti-zhiznennogo-czikla-lp/>

В последние 10 лет активно разрабатываются наноразмерные лекарственные формы (носители). Ионы металлов или металлические кластеры, связанные с органическими лигандами, образуют так называемые металлоорганические каркасы (МОК) — неорганические пористые наноматериалы. Выбор металлов и лигандов определяет размер и геометрию пор, в которых могут быть заключены частицы различных действующих веществ [1].

Проекты в области разработки лекарственных препаратов на основе МОК включают в себя экспериментальные исследования в области координационной химии (синтез каркаса, изучение его физико-химических свойств, исследование возможности загрузки действующего вещества и кинетики его высвобождения), доклинические исследования *in vitro* с привлечением специалистов в области клеточной биологии, а также *in vivo*, как правило, на мышиных моделях [1].

Цель работы — оценка возможности использования МОК как систем доставки лекарственных средств в индустрии, а также определение степени готовности технологий в данной области для практического применения.

Задачи работы:

- проведение патентного поиска;
- анализ тенденций развития области применения МОК в качестве инновационных таргетных систем доставки лекарственных препаратов;
- определение барьеров развития технологий разработки МОК.

Методы исследования: библиометрический анализ, контент-анализ патентных данных по применению МОК для загрузки и доставки лекарственных средств.

Поиск источников литературы для исследования проводили в базе данных научных публикаций ScienceDirect и в базе данных патентных документов Orbit. Для определения общей тенденции в патентовании МОК взят временной период январь 2005 г. — январь 2025 г. Ключевые слова для поиска: MOF, MIL, UiO, ZIF, zeolitic imidazolate frameworks, metal–organic framework, drug delivery, drug loading, drug carrier. В данной работе не рассматривали использование МОК в качестве средств диагностики (биосенсоры), поскольку это является самостоятельной областью исследования.

В качестве фильтров для поиска патентной литературы использовали индексы международной патентной классификации: A61P — специфич-

еская терапевтическая активность химических соединений или лекарственных препаратов; A61K — лекарства и медикаменты для терапевтических, стоматологических или гигиенических целей.

Для того чтобы аккумулировать данные о существующих патентах на системы доставки лекарственных средств, включающие МОК как основную часть каркаса, был сформирован поисковый запрос для патентного программного обеспечения Orbit: ((MOF or (metal_organ+ s frame+) or MIL or ZIF or UiO or HKUST) and drug and (delivery or carrier)) NOT (multiple organ failure) and (A61K or A61P)/IPC. Запрос позволил выявить все патенты МОК для медицинского применения.

В качестве критерия для выявления последних тенденций использовали временное ограничение (2022–2025 гг.) для научных публикаций. Для патентной литературы в качестве ограничения использовали сведения о юридическом статусе патента (действующие патенты включены в выборку анализа, недействующие патенты были исключены из нее).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Публикационная активность в области разработки металлоорганических каркасов

Чаще всего для медицинского применения используются каркасы типа MIL (Matériaux de l'Institut Lavoisier, материалы института Лавуазье), в частности MIL-100 (3565 научных публикаций за 20 лет), MIL-53 (2290 публикаций) и MIL-101 (1812 публикаций), характеризующиеся высокой биодоступностью. Отличие между MIL-100 и MIL-101 заключается в их металлическом компоненте и пористости, MIL-101 имеет более крупные поры и большую площадь поверхности, что позволяет загружать больше молекул действующего вещества. MIL-101 превосходит MIL-100 по емкости загрузки и контролю высвобождения, но требует оптимизации для снижения токсичности. Оба материала перспективны в комбинированной терапии онкологических заболеваний и доставке нестероидных противовоспалительных средств. Вторым распространенным типом каркасов — ZIF (zeolitic imidazolate frameworks, цеолитные имидазолатные каркасы), вариаций которого насчитываются уже десятки (ZIF-8 — 2882 публикаций; ZIF-4 — 479 публикаций; ZIF-62 — 303 публикации; ZIF-76 — 129 публикаций; ZIF-65 — 121 публикация и т.д.), отличающиеся биосовместимостью и низкой токсичностью, а также высокой

химической стабильностью в различных условиях. Свойства каркасов UiO-66 (Universitetet i Oslo, Университет Осло) сходны со свойствами каркасов указанных выше типов (1617 публикаций). Каркасы UiO-66 могут быть использованы как для таргетной доставки лекарственных средств, так и в качестве контрастных агентов для визуализации в диагностических исследованиях.

Область фундаментальных исследований МОК начала развиваться с начала 2000-х гг., совершив резкий подъем в 2017 г. (рис. 1). Данный рынок характерен как для области научных исследований, где за 2 года количество публикаций, выпускаемых ежегодно, утроилось, так и для научных разработок, где с 2017 г. количество ежегодно подаваемых патентов увеличилось вдвое. В результате такого всплеска уровень активности в 2022–2024 гг. вышел на стабильно высокое плато. Важно отметить, что в данном направлении достаточно много действующих патентов, а поддержание их в силе указывает на стремление разработчиков коммерциализировать их.

Поисковый запрос позволил выявить 890 патентов, из которых 442 (50%) действуют на текущий момент, 224 (25%) являются заявками на изобретения и находятся на стадии экспертизы патентного ведомства. Отобранные патенты представляют собой итоговую патентную коллекцию исследования. Эти данные свидетельствуют о значительном количестве патентов, которые поддерживаются в силе длительный срок, — 50%, что обычно не характерно для междисциплинарной области.

Исследованиями МОК для применения в медицине занимаются по всему миру. Правообладатели таких патентов в большей степени учебные заведения (университеты) и научно-

исследовательские организации. География патентования разработок в этой области достаточно широкая, большая часть правообладателей находится в Китае (рис. 2).

Лидером по числу охраняемых на своей территории патентов на МОК является Китай (379 патентов действуют на его территории — 85% от всех патентов, зарегистрированных в Китае) и США (288 действующих патентов — 65% от всех патентов, зарегистрированных в США), третье место занимает Европа — 171 действующий патент (36,6% от всех патентов, зарегистрированных в Европе) (рис. 2). На территории Российской Федерации патентов не выявлено.

Лидерство Китая в области разработки МОК достигается путем реализации национальных программ, ориентированных на формирование технологической независимости Китая [2]. Большое количество патентов указывает на низкий уровень заимствования в Китае иностранных технологий, эндогенный тип инновационного развития, что, в свою очередь, обеспечивает национальную безопасность. Наиболее активными заявителями патентов на МОК, применяемых для доставки лекарственных средств, в период 2021–2025 гг. являлись образовательные организации (табл. 1).

США занимают второе место по патентованию МОК как систем доставки лекарственных средств, хотя еще в начале 2000-х годов это государство обладало полным технологическим лидерством в области нанотехнологий [2]. На территории США уже есть одобренные и выпущенные на рынок «нанолекарства» — в основном фармацевтические субстанции, ранее разрешенные к медицинскому применению, например Doxil® (доксорубицин в виде липосомальной формы); паклитаксел в наноразмерной

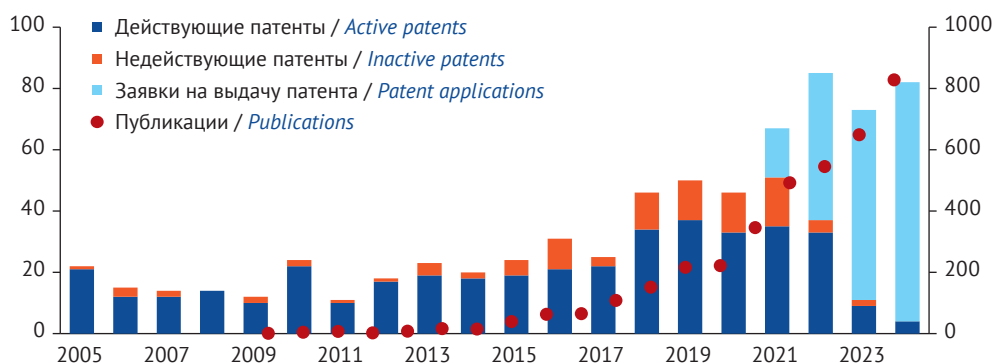


Рисунок подготовлен автором / The figure is prepared by the author

Рис. 1. Публикационная и патентная активность, связанная с исследованиями металлоорганических каркасов как систем доставки лекарственных средств

Fig. 1. Publication and patent activity related to studies of metal-organic frameworks as drug delivery systems

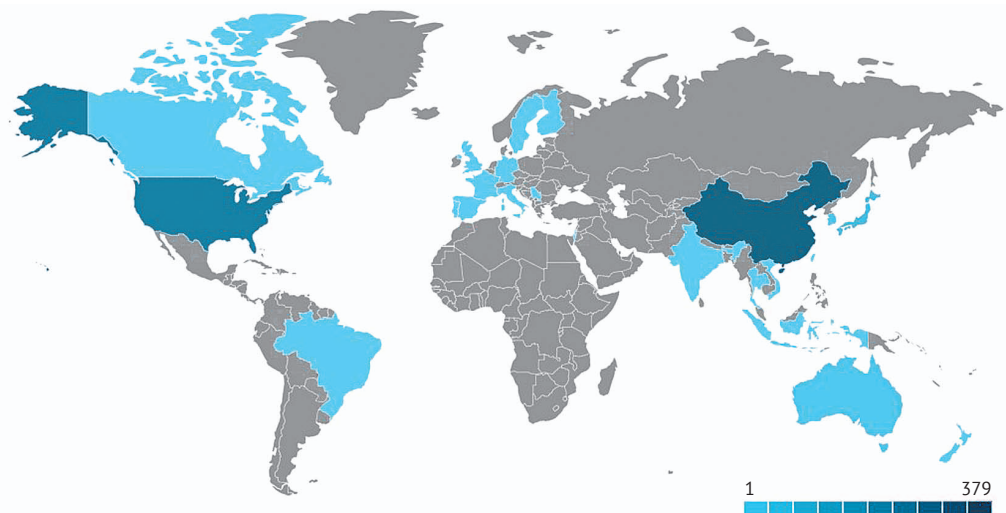


Рисунок подготовлен автором / The figure is prepared by the author

Рис. 2. Страны первой подачи патентов на изобретения (страны приоритета патентных заявок) по данным о действующих патентах и заявках на получение патентов на металлоорганические каркасы как систем доставки лекарственных средств

Fig. 2. First-filing countries (priority countries for patent applications) based on data on active patents and pending patent applications for metal–organic frameworks as drug delivery systems

форме, связанной с альбумином (Abraxane®), для лечения рака молочной железы, поджелудочной железы и немелкоклеточного рака легких; иринотекан в липосомальной форме (Onivyde®) для лечения рака поджелудочной железы и колоректального рака.

Достижения США обусловлены наличием развитой инфраструктуры, которая состоит из государственных программ и инициатив в области нанотехнологий в медицине, а также активно

действующих исполнительных и координационных органов – National Nanotechnology Initiative, National Nanotechnology Advisory Panel (NNAP), нанотехнологических советов при национальных академиях [2].

В результате проведенных исследований для некоторых лекарственных средств удалось достигнуть стабильного процесса доставки МОК, высокой нацеливаемости, способности к контролируемому высвобождению, биосовместимости,

Таблица 1. Университеты Китая с наибольшим числом действующих патентов

Table 1. China universities holding the largest number of active patents

Организация Organisation	Количество патентов, ед. Number of patents, pcs			
	2021	2022	2023	2024
China Pharmaceutical University	–	–	1	3
Northeast Forestry University	–	–	1	3
Northwestern Polytechnical University	1	–	–	–
People’s Liberation Army Air Force Military Medical University	–	–	–	1
Qufu Normal University	–	2	1	1
Hospital of Chongqing Medical University	–	1	–	–
Shenyang Pharmaceutical University	–	2	1	1
Shenzhen University	2	1	–	1
Southwest Jiaotong University	–	2	2	–
Zhengzhou University	1	1	1	1

Таблица составлена автором / The table is prepared by the author

Примечание. «–» – патенты не регистрировались
Note. –, patents not registered

решена проблема низкой растворимости некоторых действующих веществ, а также показаны преимущества комбинированных методов терапии рака [3–10]. На сегодняшний день среди всех патентов на МОК с загруженными лекарственными средствами максимальный объем (52 действующих патента и 113 заявок на получение патента) занимают препараты для терапии онкологических заболеваний. Для доставки действующих веществ других классов МОК используются значительно реже (рис. 3).

В начале 2000-х годов в России также была инициирована разработка программ и инициатив в области нанотехнологий, в частности выпущен Приказ Минобрнауки России от 31.01.2008 № 34 «О национальной системе мониторинга исследований и разработок в сфере нанотехнологий» (включающий «Концепцию национальной системы мониторинга исследований и разработок в сфере нанотехнологий»). Регулирование безопасности наноразмерных систем доставки лекарственных средств базируется на общих принципах лабораторной практики [11]. В 2021 г. в Российской Федерации утвержден ГОСТ 10993-22-2020, который включает в себя «Руководство по наноматериалам»². Настоящий стандарт идентичен международному документу ISO/TR 10993-22:2017³.

В России усилия в разработке ЛП на основе МОК в основном сосредоточены на синтезе и исследовании свойств самих МОК. Работы

в области применения МОК для загрузки действующих веществ или таргетной доставке лекарственных средств пока не ведутся. Можно отметить достижения Университета ИТМО [12], ФГБУ «27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации [13] и др. Масштабное исследование проводилось при участии ученых и практиков из ведущих российских университетов Санкт-Петербурга и Москвы, Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова и Университета Лотарингии (Нанси, Франция). Коллектив синтезировал металлоорганический каркас на основе кобальта и протестировал его на модельных объектах — рыбах зебрании в Национальном научном центре морской биологии им. А.В. Жирмунского ДВО РАН⁴. На данный момент времени проведены исследования безопасности самого МОК, но не протестированы варианты загрузки каких-либо действующих веществ и реализация их доставки.

Противоопухолевые препараты на основе металлоорганических каркасов

Наиболее часто используемыми действующими веществами с длительной историей применения в системах таргетной доставки на основе МОК, показавшими свою эффективность в такой лекарственной форме, являются доксорубин и паклитаксел. В последнее время начаты разработки препаратов, содержащих новые активные вещества:

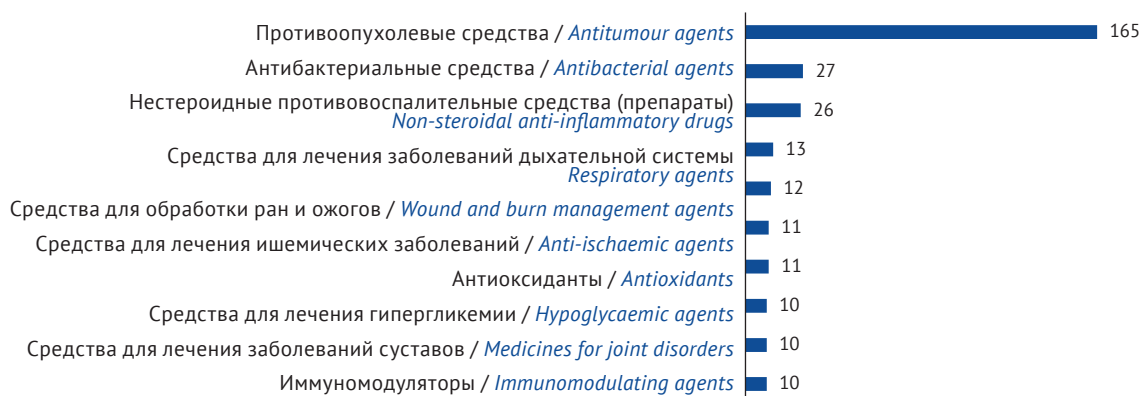


Рисунок подготовлен автором / The figure is prepared by the author

Рис. 3. Распределение патентов на лекарственные средства для медицинского применения, загружаемые в металлоорганические каркасы, по классам лекарственных препаратов

Fig. 3. Patents for medicinal products for human use loaded into metal-organic frameworks, by pharmacological class

² ГОСТ ISO/TR 10993-22-2020. Межгосударственный стандарт. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 22. Руководство по наноматериалам.

³ ISO/TR 10993-22:2017 Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 22. Руководство по наноматериалам.

⁴ [Химики разработали новый биосовместимый металлоорганический каркас для медицинских целей. Новости Российской академии наук. 12.12.2024.](#)

[Новая эра медицины: международные ученые разработали биосовместимые МОК. Поиск. 10.12.2024.](#)

- 1) глюкозооксидаза, загруженная в ZIF или UiO (восстановление эффективности противоопухолевого иммунного ответа) [5, 14, 15];
- 2) куркумин как лекарственное средство с противовоспалительными и противораковыми свойствами; препарат с использованием Mn-содержащего МОК показал высокую стабильность и низкую токсичность (ингибирующее действие на рост опухоли MDA-MB-231 *in vivo*) [16–18];
- 3) плюмбагин, получаемый из растения *Plumbago zeylanica*, загруженный в ZIF-8 (повышенное ингибирование роста и скорости апоптоза в обработанных клетках). ZIF-8 также устраняет ограничения плохой растворимости плюмбагина в воде и позволяет увеличить длительность воздействия препарата в организме [19];
- 4) гидроксихлорохин (блокирование аутофагии) [20];
- 5) гидрохлорид метформина, загруженный в ZIF-8 (ингибитор роста опухолевых клеток) [21];
- 6) сорафениб (SOR), загруженный в MIL-100 (Fe) (повышение биодоступности, вакцина на базе сорафениба «MF(at)-SOR nano» позволяет снизить дозировку сорафениба и тем самым снизить побочные эффекты (MF@SOR, где М – мезопористый кремнезем, легированный марганцем, F – MIL-100 (Fe), SOR – сорафениб); комплекс действующего вещества и системы доставки MIL-100 формирует стойкую иммунологическую память и позволяет вызвать сильный иммунный ответ против рецидива опухоли и метастазирования) [22];
- 7) органическое соединение ARV-771, загруженное в ZIF-8 (фотодинамическая терапия рака молочной железы), характеризуется хорошей диспергируемостью, однородным размером частиц и высокой биосовместимостью; изобретение устраняет ограничения существующих фотосенсибилизаторов путем использования технологии «ап-конверсии» для активации фотодинамической терапии в более глубоких тканях [23];
- 8) наночастицы на основе медь-модифицированного Cu/ZIF-8 доставляют нейтрофильную эластазу (ELANE или PPE) и CB-839 (ингибитор синтеза глутатиона) в опухоль, где высвобождают препараты для истощения глутатиона (снижения уровня до критического минимума) и усиления образования активных форм кислорода, индуцируя гибель раковых клеток [24].

Приведенные в *таблице 2* соединения, механизмы их загрузки в МОК, фармакокинетика также изучены в доклинических исследованиях на лабораторных животных и описаны в научной литературе, например МОК могут обеспечивать

контролируемое высвобождение лекарств, что позволяет поддерживать оптимальные концентрации препарата в течение длительного времени. Так, 50%-ная загрузка ибупрофена в Zn/MOF-74 дает комплекс с быстрой кинетикой высвобождения действующего вещества [25, 26]. Термо- и pH-чувствительная система MOF-303 с Pluronic 127 и желатином может быть применена для таргетного высвобождения препарата в месте локализации опухоли [27]. Следует отметить, что, несмотря на множество проведенных доклинических исследований, данные о завершенных или длящихся клинических исследованиях на сегодняшний день отсутствуют.

Отдельно следует выделить те патенты, в которых описана загрузка действующих веществ, которые ранее не были рассмотрены в научных публикациях. Например, загрузка

Таблица 2. Противоопухолевые средства, загружаемые в металлорганические каркасы (МОК)

Table 2. Antitumour agents loaded into metal–organic frameworks (MOFs)

Действующие вещества <i>Active substances</i>	Количество действующих патентов с системами доставки МОК за период 2020–2025 гг. <i>Number of active patents with MOF delivery systems in 2020–2025</i>
Доксорубин <i>Doxorubicin</i>	67
Паклитаксел <i>Paclitaxel</i>	33
Цисплатин <i>Cisplatin</i>	26
5-фторурацил <i>5-Fluorouracil</i>	17
Гемцитабин <i>Gemcitabine</i>	15
Оксалиплатин <i>Oxaliplatin</i>	15
Камптотецин <i>Camptothecin</i>	12
Иринотекан <i>Irinotecan</i>	14
Эпирубин <i>Epirubicin</i>	14
Метформин <i>Metformin</i>	8
Берберин <i>Berberine</i>	6
Летрозол <i>Letrozole</i>	5

Таблица составлена автором / The table is prepared by the author

полифиллина I в МОК (увеличение биодоступности, повышение терапевтического эффекта, снижение токсичности, повышение точности доставки и увеличение длительности действия (замедление метаболизма)) [28]. Прочие примеры: кризотиниб [29], низкомолекулярный лекарственный препарат EtOMOXIR [30], антибиотик дактиномицин D [31], антитело PD-1 [32, 33], байкалин – флавоноидный гликозид, получаемый из растения *Scutellaria baicalensis* Georgi [34], альбендазол – производное бензимидазола [35] (в научных публикациях обычно встречается загрузка других производных бензимидазола); протопорфирин IX [36]; камптотецин [6], ранее были реализованы примеры только с его аналогами – иринотеканом и топотеканом; 10-гидроксикамптотецин [37].

Рассмотрим один из примеров более подробно. Кризотиниб – ALK-TKI первого поколения, который демонстрирует большую эффективность по сравнению со стандартной химиотерапией у пациентов с раком легких с положительным статусом ALK и в настоящее время является стандартом лечения в первой линии пациентов с раком легкого с положительным статусом ALK. Однако у большинства пациентов, получающих лечение кризотинибом, в течение 1–2 лет развивается резистентность к этому препарату. Для устранения лекарственной устойчивости опухолей, вызванной аномалией экспрессии гена MDR1, белка P-gp и/или АТФ, используют нанокомпозит HA@ZIF-90@crizotinib@ICG, где HA – гиалуроновая кислота, ICG – индоцианин зеленый, ZIF-90 – митохондриально таргетированный каркас. Эксперименты показали, что ZIF-90 разрушается в присутствии АТФ из-за конкурентного связывания ионов цинка, что обеспечивает высвобождение лекарственного средства. ICG, активируемый лазерным облучением при длине волны 808 нм, способен генерировать синглетный кислород для фотодинамической терапии. В экспериментах *in vitro* нанокомпозит продемонстрировал способность индуцировать активные формы кислорода в клетках, что может помочь преодолеть лекарственную устойчивость в опухолевых клетках [29].

В результатах патентного поиска можно проследить тенденцию к использованию МОК как части системы доставки в комбинации с другими формами. Например, пластырь, реализующий трансдермальную доставку (массив «микроигл» на подложке), где каждая «игла» содержит ганцикловир, инкапсулированный в ZIF-8.

Трансдермальная доставка ганцикловира решает проблему, связанную с трудностями его перорального приема с дальнейшим распределением по организму (низкая биодоступность из-за плохого всасывания в желудочно-кишечном тракте, что требует высоких доз для достижения терапевтического эффекта; системные побочные эффекты, включая миелосупрессию, нарушения функции почек и печени, нейротоксичность (судороги, головокружение, которые усиливаются при длительном применении), а использование МОК позволяет осуществить дальнейшую таргетную доставку к целевому органу/ткани [38].

Перспективным направлением разработки препаратов с использованием МОК является их модификация дополнительными агентами для улучшения биосовместимости, что позволяет реализовать таргетную доставку даже в самых сложных случаях⁵. Таким образом, МОК можно рассматривать и как систему доставки, и как часть фармацевтической композиции, в зависимости от достигаемого терапевтического эффекта и изменения свойств загружаемого агента.

Комбинированная терапия с использованием препаратов на основе металлоорганических каркасов

Большое значение в доставке противоопухолевых агентов имеет возможность реализации комбинированной терапии – загрузки более одного активного агента в МОК. Среди действующих патентов, отобранных в патентную коллекцию, к данному сегменту относятся 54 патента, 38 из которых поданы заявителями из Китая. Данное направление является крайне важным ввиду того, что на поздних стадиях лечения онкологического заболевания требуется синергетический терапевтический эффект. Комбинированная терапия позволяет уменьшить вероятность развития резистентности опухолевых клеток и использовать каждый препарат в оптимальной дозе без непереносимых побочных эффектов [39]. Примеры совместно действующих веществ, загруженных в металлоорганические каркасы, приведены в *таблице 3*.

AMB-1, модифицированные оболочкой ZIF-8 и загруженные себ, обеспечивают высокую стабильность и предотвращают преждевременное высвобождение препарата (до 2 мг/мл действующего вещества). Высвобождение активного вещества инициируется лазером (с длиной волны 406–500 нм) или магнитным полем (с индукцией

⁵ Тарасов Ю. Таргетная терапия – прицельный удар по болезни. *Биомолекула*. 22.11.2018.

Таблица 3. Примеры загрузки двух и более действующих веществ в металлоорганические каркасы

Table 3. Loading of two or more active substances into metal–organic frameworks

Объекты загрузки <i>Loaded agents</i>	Тип каркаса <i>Framework type</i>	Номер патента <i>Patent No.</i>	Правообладатель <i>Patent holder</i>	Источник <i>Reference</i>
Топотекан (TPT) и рибофлавин-5-фосфат натрия (VB2) <i>Topotecan (TPT) and riboflavin 5'-phosphate sodium (VB2)</i>	ZIF-8	CN118453503	Nantong University (Китай/ <i>China</i>)	[7]
Гидроксикамптотецин (производное камптотецина) и 10-гидроксикамптотецин <i>Hydroxycamptothecin (camptothecin derivative) and 10-hydroxycamptothecin</i>	ZIF-8	CN116688156	Foshan Maternal and Child Health Care Hospital (Китай/ <i>China</i>)	[8]
<i>Magnetospirillum magneticum</i> AMB-1 и фотосенсибилизатор Ce6 <i>Magnetospirillum magneticum AMB-1 and photosensitizer Ce6</i>	ZIF-8	CN116271084	Second People's Hospital of Shenzhen (Китай/ <i>China</i>)	[39]
Митоксантрон и гидралазин <i>Mitoxantrone and hydralazine</i>	ZIF-8	CN112891548	Shandong University (Китай/ <i>China</i>)	[40]
Протопорфирин (PpIX) и капецитабин (CAP) <i>Protoporphyrin (PpIX) and capecitabine (CAP)</i>	UiO-66	CN119033953	Guangdong Medical University (Китай/ <i>China</i>)	[41]
НММo-SAzyme и GOx <i>HMMo-SAzyme and GOx</i>	ZIF-8	CN116851741	People's Liberation Army Air Force Military Medical University (Китай/ <i>China</i>)	[42]
СрG олигонуклеотиды фосфата (CpG ODNs) и DMXAA (5,6-диметилксантенон-4-ацетат) <i>Cytosine phosphate guanine oligonucleotides (CpG ODNs) and 5,6-dimethylxanthine-4-acetic acid (DMXAA)</i>	MOF-801	CN116392604	Shanghai Cancer Institute (Китай/ <i>China</i>)	[43]
Оксиматрин и астрагалозид <i>Oxymatrine and astragaloside</i>	Fe-MOF	CN115919880	Jiangsu Traditional Chinese Medicine Research Institute Jiangsu Traditional Chinese and Western Medicine Combined Hospital (Китай/ <i>China</i>)	[44]
Лонидамин и IR780 <i>Lonidamine and IR780</i>	MIL-101	CN118059262	Jiangxi Science and Technology Normal University (Китай/ <i>China</i>)	[45]

Таблица составлена автором / The table is prepared by the author

0,12–0,96 мТ). Фотодинамическая активация себ генерирует синглетный кислород, который разрушает опухолевые клетки [39].

Комплексный препарат митоксантрона и гидралазина в массовом соотношении 4:1 проявляет синергетическое противоопухолевое действие, восстанавливая экспрессию белка GSDME и индуцируя пироптоз опухолевых клеток. Модификация поверхности каркаса гиалуроновой кислотой (НА) обеспечивает активную целевую доставку лекарств к опухолевым клеткам, экспрессирующим рецептор CD44. Эксперименты *in vitro* демонстрируют повышенную цитотоксичность системы по отношению к опухолевым клеткам, *in vivo* наблюдается значительное снижение роста опухоли [40].

Для оптимальной доставки протопорфирина и капецитабина выбран UiO-66, модифицирован-

ный H_3BO_3 с добавлением ионов меди и марганца. При активации ультразвуковым облучением протопорфирин генерирует активные формы кислорода для уничтожения опухолевых клеток. Капецитабин высвобождается через обратимые борные связи в кислой среде опухоли, обеспечивая химиотерапевтический эффект, не влияя на здоровые клетки. Cu и Mn усиливают генерацию активных форм кислорода через реакции Фентона, вызывая гибель клеток через железозависимый механизм (ферроптоз). Фосфолипид полиэтиленгликоля (PEG-2000) увеличивает биосовместимость системы доставки с загруженным действующим веществом и обеспечивает накопление в опухоли [41].

Топотекан (TPT) инкапсулируют в ZIF-8 для предотвращения гидролиза лактонного кольца в физиологических условиях (pH 7,4) и сохранения его активности. GRTZ — инъекционный

гидрогель, содержащий ТРТ, инкапсулированный в ZIF-8, и рибофлавин-5-фосфат натрия. Гель формируется *in situ* в опухоли, что позволяет снизить системное воздействие препарата и уменьшить побочные эффекты. Содержание ТРТ в ТРТ/ZIF-8 составляет 50,29 мас.%. VB2 (рибофлавин-5-фосфат натрия (активная форма витамина B₂), которую содержит GRTZ) генерирует синглетный кислород и гидроксильные радикалы (ОН) под воздействием ультразвука (интенсивность 160 мВт/см²), усиливая противоопухолевый эффект. GRTZ эффективно поглощается клетками СТ26 (клеточная линия рака толстой кишки). GRTZ проявляет неньютоновские свойства жидкости с псевдопластичностью, что облегчает инъекцию через иглу 0,45G [7].

Таким образом, для интенсификации и повышения эффективности развития обсуждаемого направления можно предложить следующие решения: расширение панели оцениваемых показателей эффективности и безопасности, увеличение продолжительности наблюдения для выявления отсроченных токсических эффектов. Также следует ввести в программу исследования изучение влияния комплексных препаратов, содержащих МОК, на репродуктивную функцию, их эмбриотоксичность, генотоксичность и канцерогенность.

Пролекарства на основе металлоорганических каркасов

Пролекарства — это соединения, которые при введении в организм превращаются в другие соединения (активные соединения), обладающее желаемой биологической (например, противоопухолевой) активностью [8]. Пролекарства также могут использоваться для улучшения фармакокинетических свойств ЛП, снижения токсичности или повышения селективности действия [46].

Трансформация пролекарства в активное соединение может происходить под действием ферментов, таких как эстеразы, и/или в особых биологических условиях, например при определенном уровне pH или в присутствии восстановителей, имеющихся в физиологической среде. В некоторых случаях пролекарство сначала преобразуется в другое пролекарство, которое затем (иногда гораздо медленнее) трансформируется в активное соединение [46]. Пролекарство может обладать более высокой биодоступностью и способностью к проникновению в определенные биологические структуры (опухолевые клетки, лизосомы, головной мозг или лимфатическую систему) по сравнению с конечным соединением, что повышает точность

таргетной доставки [46]. Кроме того, пролекарство может увеличивать растворимость лекарственного средства в конкретном носителе и/или быть более совместимым с определенной платформой доставки или композицией, чем исходное соединение [9].

К разработкам с использованием системы доставки МОК к данному направлению относятся патенты по загрузке иринотекана (CPT-11) и капецитабина. Другими примерами являются: диэтилдитиокарбамат (DDTC) [9]; пролекарство AQ4N, которое метаболизируется в активную форму AQ4. AQ4 является ингибитором топоизомеразы II и проявляет противоопухолевые свойства [47]; H₂O₂ может свободно проникать в FPNP (Fluorescent Polydopamine Nano Particles — флуоресцентные полидофаминовые наночастицы) в сетчатых частицах, эффективно активируя регенерацию NW-FPNP/UOX и высвобождая FBST — фебуксостат, образовавшийся FBST может диффундировать из сетчатых частиц (UOX — уриказа) [48]; IR780 — цианиновый краситель, обладающий способностью воздействовать на митохондрии, образует димерное пролекарство с лонидамином посредством дисульфидных связей, может воздействовать на лонидамин в митохондриях, усиливает повреждающий и ингибирующий эффект лонидамин в митохондриях и усиливает терапевтический эффект лонидамином [49]; уризатиниб (проявляет цитотоксические свойства), связанный с глутатионом, превращается в активную форму уризатиниба внутри клетки, где концентрация глутатиона высока [50].

Среди правообладателей патентов на доставку пролекарств с использованием системы МОК можно выделить: The University of Chicago; Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences; University of California и др.

Загрузка биологически активных соединений в металлоорганические каркасы

По результатам анализа патентных данных выявлено увеличение числа патентов, описывающих МОК с загрузкой антител, ферментов и других белков, связанных с ингибированием различных процессов в области роста опухолей, в области активации иммунного ответа, а также для активации лекарственных препаратов, загружаемых в МОК при комбинированной терапии (табл. 4).

В большинстве патентов содержится декларативная информация о безопасности носителей, однако данные об исследовании токсичности

Таблица 4. Примеры загрузки белковых конструкций в металлоорганический каркас для таргетной доставки действующего вещества**Table 4.** Examples of loading protein constructs into a metal–organic framework for targeted drug delivery

Номер патента <i>Patent No.</i>	Объект загрузки <i>Loaded agent</i>	Тип каркаса <i>Framework type</i>	Правообладатель <i>Patent holder</i>	Источник <i>Reference</i>
CN118512410	Олигодезоксинуклеотид CpG <i>CpG oligodeoxynucleotide</i>	ZIF-8	Nanchang University (Китай/ <i>China</i>)	[10]
CN115212304	Пероксидаза хрена <i>Horseradish peroxidase</i>	Hf-MOK	Linyi University (Китай/ <i>China</i>)	[51]
KR10-2022-0120910 (KR20220120910); WO2024/117717	Глутатион S-трансфераза <i>Glutathione S-transferase</i>	Точный тип не указан; PCN-224 (porous coordination network – пористая координационная сеть) <i>Type not specified; PCN-224 (porous coordination network)</i>	Fusion Biotechnology – принадлежит EPAM Systems UNIST (США) <i>Fusion Biotechnology, owned by EPAM Systems UNIST (USA)</i>	[52, 53]
CN115089734	Фагоцитарный пептид (Tuftsin) представляет собой тетрапептид структуры Thr-Lys-Pro-Arg <i>Prophagocytic peptide (Tuftsin) is a tetrapeptide of Thr-Lys-Pro-Arg structure</i>	MIL-100 (Fe)	Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University (Китай/ <i>China</i>)	[54]
CN119318715	Антитела Anti-HER2 <i>Anti-HER2 antibodies</i>	Gd-MOK	Jiangsu University (Китай/ <i>China</i>)	[55]
CN117695408	Полипептид Cys-Ser-Asp-Ser-Ser-Asp <i>Cys-Ser-Asp-Ser-Ser-Asp polypeptide</i>	ZIF каркасы, MOK-5, MOK-200, MOK-210 и DUT-32 <i>ZIF frameworks, MOK-5, MOK-200, MOK-210 and DUT-32</i>	Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences (Китай/ <i>China</i>)	[56]
CN117159519; CN116747320	Коэнзим Q10 (CoQ10) – убихинон <i>Coenzyme Q10–ubiquinone</i>	Al-MOK	Wangshuhe Biological Medicine Wuhan owned by Wangshuhe Biomedicine (Wuhan) Co., Ltd. (Китай/ <i>China</i>)	[57, 58]
EP4387677	Митохондрии <i>Mitochondria</i>	ZIF-8	Åbo Akademi University (Финляндия/ <i>Finland</i>)	[59]

Таблица составлена автором / The table is prepared by the author

in vitro / *in vivo*, о гемосовместимости в них отсутствуют [57, 58].

Антитела и другие белки используются для таргетированной доставки к раковым клеткам с целью блокирования сигнальных путей, стимулирующих их рост. Белковые агенты применяются для усиления реакции иммунной системы против раковых клеток, что стимулирует активность Т-клеток и других компонентов адаптивного иммунитета. Загружаемые действующие вещества могут быть активированы внутри организма в процессах с участием определенных ферментов или других биологических агентов, что позволяет повысить эффективность лечения за счет таргетированной доставки.

Загрузка нуклеиновых кислот в металлоорганические каркасы

Использование пористых МОК с контролируемым размером пор позволяет загружать большие количества нуклеиновых кислот различных

типов. Примерами загрузки нуклеиновых кислот в МОК являются:

- малые интерферирующие РНК (siRNA), которые используются для подавления экспрессии конкретных генов путем взаимодействия с механизмом РНК-интерференции (RNAi) – 22 патента [60, 61];
- линейная или круговая ДНК (circDNA) и РНК (circRNA) – 5 патентов [62–64];
- кольцевые ДНК (плазмиды) – 28 патентов [65];
- микроРНК (miRNA) могут быть использованы для модуляции экспрессии целевых генов и лечения заболеваний – 12 патентов.

Инкапсуляция биомолекул в МОК позволяет сохранить их естественную форму, что, в свою очередь, способствует сохранению биологической активности. Считается, что защитная функция каркаса достигается за счет зарядовых взаимодействий между ним и биомолекулой, что значительно повышает стабильность последних.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отдельные кейсы разработки систем доставки на базе МОК находятся либо на стадии получения активных фармацевтических субстанций в лабораторных масштабах и проведения доклинических исследований, либо на стадии трансфера технологий. Ключевыми барьерами развития данного направления и его масштабирования до реального практического применения в медицине являются: отсутствие промышленного производства самих каркасов, отсутствие стандартизации МОК (различия в размере частиц, пористости и физико-химических свойствах поверхности между партиями МОК), сложность постсинтетической модификации — непредсказуемость загрузки действующих веществ (особенно гидрофобных) из-за вариаций в размере пор и функциональных группах, ограниченная стабильность — деградация каркасов в физиологических условиях с риском высвобождения токсичных металлов (Zn, Hf) или органических лигандов. Таким образом, отсутствуют условия для перехода на более масштабные этапы разработки лекарственных средств — доклинические исследования на крупных животных (свиньи, обезьяны) и клинические исследования.

Стоимость разработки комплексного лекарственного средства, сочетающего в своем составе действующее вещество и систему доставки, значительно выше, чем стоимость разработки лекарственных средств в классических лекарственных формах. Отсутствие интереса со стороны крупных фармацевтических компаний, вероятно, связано с длительными сроками окупаемости (более 10 лет) разработки сложных препаратов с новыми системами доставки лекарственных средств. Большинство патентов

фокусируется на лекарственных препаратах, использующихся при лечении онкологических заболеваний, потенциально более перспективные ниши (например, антимикробная терапия — устойчивость к антибиотикам становится глобальной проблемой, что требует разработки новых антимикробных препаратов; регенерация тканей — для продления здоровой жизни населения) встречаются реже.

Повышение эффективности существующих и обращающихся на рынке лекарственных средств за счет применения инновационных систем доставки является новым шагом в уровне техники, что позволяет получить новый (дополнительный) патент на такую систему (действующее вещество(а) + МОК). Исходя из данных в проанализированных патентах помимо непосредственной эффективности действующего вещества, системы «действующее вещество(а) + МОК» могут показывать улучшенные показатели фармакокинетики препарата. Такие улучшения также являются основанием для получения нового патента, который, в свою очередь, способен косвенно продлить охрану на саму молекулу. Таким образом, может быть продлен период обращения лекарственного средства на рынке в реальном секторе экономики.

Развитие технологической области инновационных систем доставки может стать импульсом значительного развития фармацевтической промышленности российской экономики при централизации национальных и федеральных программ в сфере нанотехнологий. Технологическая ниша МОК как систем доставки лекарственных средств на сегодняшний день находится на начальной стадии формирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wang T, Shi X, Xu X, Zhang J, Ma Z, Meng C, et al. Emerging prodrug and nano-drug delivery strategies for the detection and elimination of senescent tumor cells. *Biomaterials*. 2025;318:123129. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2025.123129>
2. Деметьев ВЕ. Борьба за нанотехнологическое лидерство: США, ЕС, Китай, Россия. *Журнал Новой экономической ассоциации*. 2009;(3–4):123–44. Dementiev VE. Struggle for nanotechnology leadership: USA, EU, China, Russia. *Journal of the New Economic Association*. 2009;(3–4):123–44 (In Russ.). EDN: KZCYET
3. Dongyu G, Yunxiao W, Yi Y. Rational design of metal–organic frameworks as the carriers for improving the efficiency of cancer drug delivery. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2024;102(A): 106378. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.106378>
4. Tong PH, Yang JJ, Zhou YF, Tang YF, Tang MT, Zang Y, et al. Metal–organic frameworks (MOFs) for phototherapy and synergistic phototherapy of cancer. *Coord Chem Rev*. 2025; 526(1):216381. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2024.216381>
5. Gong P, Cui H, Liu Z, Li C, Zhao K, Li J, et al. Double-enzyme nano-drug with anticancer activity and preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN115089730; 2022. <https://patents.google.com/patent/CN115501348A/en>
6. Liu Z, Song H, Fan J, Cui L, Liu M. Preparation method of nano drug-loading system loaded with camptothecin and derivatives thereof. Patent of China. No. CN117797124; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN117797124A/en>
7. Zhou M, Wang W, Zhou Q, Shi Y, Han B. Preparation method and application of injectable hydrogel for treating colon cancer. Patent of China. No. CN118453503; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN118453503A/en>
8. Xia C. Novel hydroxycamptothecin nanoparticles as well as preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN116688156; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN116688156A/en>
9. Zhao C, Huang Y, Chen J. Copper or zinc carrier for carrying diethyl dithiocarbamic acid prodrug and preparation and ap-

- plication thereof. Patent of China. No. CN114099674; 2021. <https://patents.google.com/patent/CN114099674A/en>
10. Wan H, Yuan Z, Xiong M. Nanometer drug loading system activated by tumor environment as well as preparation method and application of nanometer drug loading system. Patent of China. No. CN118512410; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN118512410A/en>
 11. Бовина ЕМ, Романов БК, Казаков АС, Вельц НЮ, Журавлева ЕО, Букатина ТМ и др. Наноразмерные лекарственные средства: особенности оценки безопасности. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):127–38. Bovina EM, Romanov BK, Kazakov AS, Velts NYu, Zhuravleva EO, Bukatina TM, et al. Nanoscale therapeutic system: Safety assessment features. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):127–38 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-127-138>
 12. Симагина АА, Полинский МВ, Виноградов АВ, Пидько ЕА. Концепция рационального дизайна в создании систем доставки лекарств на основе металл-органических каркасных материалов. *Успехи химии*. 2018;87(9):831–58. Simagina AA, Polynski MV, Vinogradov AV, Pidko EA. Towards rational design of metal–organic framework-based drug delivery systems. *Russ Chem Rev*. 2018;87(9):831–58 (In Russ.). <https://doi.org/10.1070/RCR4797>
 13. Завьялов ВВ, Завьялова НВ, Холстов ВИ, Ковтун ВА, Гореленков ВК, Фролов ГА. Использование модульности как принципа построения материалов на основе металл-органических каркасных структур с заданными свойствами для создания современных средств защиты. *Вестник войск РХБ защиты*. 2021;5(2):165–72. Zavyalov VV, Zavyalova NV, Kholstov VI, Kovtun VA, Gorelenkov VK, Frolov GA. Use of modularity as a principle of design of metal–organic framework-based materials with specified properties for creating modern protective equipment. *Journal of NBC Protection Corps*. 2021;5(2):165–72 (In Russ.). <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2021-5-2-165-172>
 14. Sun W, Yao Y, Li X, Zhang T. Nanoparticle for tumor targeted therapy and preparation method thereof. Patent of China. No. CN119112832; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN103341186A/en>
 15. Wu H, Zhang Z, Yang T, Yu Z, Qiao Y, Wang C, et al. A hollow mesoporous single-atom molybdenum nanozyme and its preparation method and the preparation and application of a nanozyme reactor based on it. Patent of China. No. CN116851741; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN116851741A/en>
 16. Hong H, Cong Y, Li X, Jiang Y. Metal–organic framework material curcumin-Mn-MOF and preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN115850718; 2022. <https://patents.google.com/patent/CN115850718A/en>
 17. Wang X, Ning X, Liu B, Wang W, Wang D. Application of metal–organic framework material in promoting sonodynamic activity of curcumin. Patent of China. No. CN116688122; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN116688122A/en>
 18. Chen W, Chen S, Ma Y, Lu Z, Chen J, Wei L. Curcumin drug-loading system and preparation method thereof. Patent of China. No. CN116211839; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN116211839A/en>
 19. Li Q, Song G, Xu C, Xu B. PVP (polyvinyl pyrrolidone)-modified metal–organic framework–plumbagin assembly and preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN113101277; 2021. <https://patents.google.com/patent/CN113101277A/en>
 20. Jiang W, Ren J, Chen L, Zhou Z, An H, Guo X, et al. Maleimide modified hydroxychloroquine and preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN117304168; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN117304168A/en>
 21. Guo Z, He J, Li X, Xu B. Metformin hydrochloride drug delivery system packaged by macrophage membrane liposome, preparation method of metformin hydrochloride drug delivery system and application of metformin hydrochloride drug delivery system in tumor treatment. Patent of China. No. CN118680898; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN118680898A/en>
 22. Du Q, Guo D, Luo Y, Xu L. Drug-loaded nano vaccine as well as preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN117159490; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN117159490A/en>
 23. Zhang L, Zhou L, Ren M, Li X. Preparation method and application of FD/USCZA nano particles with double-sided neural structure. Patent of China. No. CN119258238; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN119258238A/en>
 24. Yin L, Xia Y, Xu S. Biological enzyme-containing nanoparticle and preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN119280385; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN119280385A/en>
 25. Pederneira N, Newport K, Lawson S, Rownaghi AA, Rezaei F, Schueddig K. Optimizing ibuprofen concentration for rapid pharmacokinetics on biocompatible zinc-based MOF-74 and UTSA-74. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2020;117:111336. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111336>
 26. Pederneira N, Newport K., Lawson S., Rownaghi AA, Rezaei F. Drug delivery on Mg-MOF-74: The effect of drug solubility on pharmacokinetics. *ACS Appl Bio Mater*. 2023; 6(6):2477–86. <https://doi.org/10.1021/acsabm.3c00275>
 27. Dwitya SS, Lin K-S, Weng M-T, Mdlovu NV, Lai L-J, Wu C-M. Thermo- and pH-responsive MOF-303 mediated P127 and Gelatin coating for combination drug release and liver cancer therapy. *Mater Today Chem*. 2025;44:102548. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2025.102548>
 28. Li J, Xu M. Cell membrane bionic nanoparticle for targeted delivery of *Paris polyphylla* saponin I, preparation and application thereof. Patent of China. No. CN115844851; 2022. <https://patents.google.com/patent/CN115844851A/en>
 29. Zhang X, Li Z, Ma X, Ye X, Wu A, Yang Y. Application of hyaluronic acid modified drug-loaded nano-composite in reversing tumor drug resistance. Patent of China. No. CN117731775; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN117731775A/en>
 30. Liu L, Zhao J, Tian Z, Ju Y, Zhao S, Zhu Y. Nano inducer for targeting lipid metabolism as well as preparation method and pharmaceutical application of nano inducer. Patent of China. No. CN117717629; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN117717629A/en>
 31. Yan S, Xue P. Preparation and application of ferrous ion and disulfide bond assembled metal–organic framework composite nanoprobe. Patent of China. No. CN116966269; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN116966269A/en>
 32. Li W, Liu L, Gu D, Xu Y, Li H. Nanometer carrier material, photo-thermal nanometer medicine and preparation method of photo-thermal nanometer medicine. Patent of China. No. CN117224703; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN117224703A/en>
 33. Chen Y, Ye X, Liu Y, Guo H, Ju D, Sun Y. Anti-tumor traditional Chinese medicine composition, preparation thereof and application of anti-tumor traditional Chinese medicine composition in preparation of PD-1 inhibitor synergist. Patent of China. No. CN118001287; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN118001287A/en>
 34. Yan T, Su J, Li X, Yan Y, Gao M, Fang C, et al. Cyclodextrin-based MOF (metal–organic framework) composite drug-loaded nano-particles and antibacterial and anti-tumor application. Patent of China. No. CN118370841; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN118370841A/en>
 35. Sun L, Wang X, Jiang N, Dang Q, Wang S, Bai H, et al. Al-bendazole delivery anticancer drug and preparation method thereof. Patent of China. No. CN118987261; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN118987261A/en>
 36. Meng X, Zhao H, Ji B, Li Z, Zhao N, Dai Y. Ferroptosis/autophagy sonodynamic nanocomposite as well as preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN118873511; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN118873511A/en>
 37. Xia C. Novel hydroxycamptothecin nanoparticles as well as preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN116688156; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN116688156A/en>
 38. Liu C, Li D, Yin X, Cao D, Xu J, Gong M, et al. Soluble microneedle patch for delivering ganciclovir as well as preparation method and application of soluble microneedle patch. Patent of China. No. CN118986843; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN118986843A/en>

39. Lu G, Ye P, Tan H, Li W, Li F, Zhang F. Drug magnetic delivery system based on magnetotactic bacteria and preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN116271084; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN116271084A/en>
40. Luan Y, Zhou S. Metal-organic framework drug-loaded nano system based on small molecule drug. Patent of China. No. CN112891548; 2021. <https://patents.google.com/patent/CN112891548A/en>
41. Lu C, Liu J. Anticancer nano co-loaded drug compound as well as preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN119033953; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN119033953A/en>
42. Wu H, Zhang Z, Yang T, Yu Z, Qiao Y, Wang C. Hollow mesoporous monatomic molybdenum nano-enzyme and preparation method thereof as well as preparation and application of nano-enzyme reactor based on hollow mesoporous monatomic molybdenum nano-enzyme. Patent of China. No. CN116851741; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN116851741A/en>
43. Liu P, Tang Q, Chen X. Natural immune activation nano-drug, preparation method and application. Patent of China. No. CN116392604; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN116392604A/en>
44. Chen Y, Guo H, Wei L, Wang H, Liu Y, Ju D. Traditional Chinese medicine component composition and application of preparation of traditional Chinese medicine component composition in resisting tumors in cooperation with PD-1 inhibitor. Patent of China. No. CN115919880; 2022. <https://patents.google.com/patent/CN115919880A/en>
45. Qiao D, Yang S, Ceng Y, Zhu W, Zheng P, Pan Q. Multifunctional visualized nano-drug delivery platform integrating chemotherapy, phototherapy and gas treatment and application thereof. Patent of China. No. CN118059262; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN118059262A/en>
46. Lin W, Jiang X, Han W, Feng X. Nanoparticles containing multiple cleavable prodrugs for cancer therapy. Patent of Europe. No. EP4188361; 2021. <https://patents.google.com/patent/EP4188361A1/en>
47. Chu H, Liu B, Duan H, Li Z, Sun Z, Zhang H, et al. Metal-organic framework composite nano-drug and preparation method thereof. Patent of China. No. CN117205335; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN117205335A/en>
48. Zhao Y, Nie C, Wang B. Preparation method and application of intelligent environmental response type treatment system for hyperuricemia and gout. Patent of China. No. CN118021983; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN118021983A/en>
49. Qiao D, Yang S, Ceng Y, Zhu W, Zheng P, Pan Q. Multifunctional visualized nano-drug delivery platform integrating chemotherapy, phototherapy and gas treatment and application thereof. Patent of China. No. CN118059262; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN118059262A/en>
50. Kim M, Rho JK, Byun S, Kim C. EGFR-GST-Ulixertinib complex and pharmaceutical composition for preventing or treating cancer comprising same. Patent of Korea. No. KR20220120910; 2021. <https://patents.google.com/patent/KR20220120910A/en>
51. Shi P, Zhang G, Liu Y, Zhang S. Composite nanomaterial based on metal-organic framework material loaded with horseradish peroxidase and preparation method and use thereof. Patent of USA. No. US20230226156; 2022. <https://patents.google.com/patent/US20230226156A1/en>
52. Kim M, Rho JK, Byun S, Kim C. EGFR-GST-Ulixertinib complex and pharmaceutical composition for preventing or treating cancer comprising same. Patent of Korea. No. KR20220120910; 2021. <https://patents.google.com/patent/KR20220120910A/en>
53. Ryu JH, Oh JY, Choi E, Choe W, Kwak SK. Metal-organic framework (MOF) nanoparticles surface-coated with fusion proteins of glutathione transferase and disease cell-targeting peptides, and uses thereof. No. WO2024/117717; 2022. <https://patents.google.com/patent/WO2024117717A1/en>
54. Zhou X, Zou H, Jian J. Carbonized MOFs nanoparticle carrying phagocytic peptide, preparation method and application in imaging and treating retinoblastoma. Patent of China. No. CN115089734; 2022. <https://patents.google.com/patent/CN115089734A/en>
55. Zhou S, Han X, Zhao Y. An Anti-PD-L1 and Anti-HER2 dual antibody-guided nanomedicine system and its preparation method and application. Patent of China. No. CN119318715; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN119318715A/en?q=CN119318715>
56. Wang H, Li Y, Gao A. Drug delivery nano-carrier as well as preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN117695408; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN117695408A/en>
57. Tao C, Lin W, Tao M, Gao Q. Nano organic metal framework material loaded with coenzyme Q10 as well as preparation method and application of nano organic metal framework material. Patent of China. No. CN117159519; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN117159519A/en>
58. Lin W, Xu W, Gao Q, Cai Y, Wang F, Tao C. Nano organic metal framework material Al-MOF (at) PEG loaded with coenzyme Q10 and preparation method of nano organic metal framework material Al-MOF (at) PEG. Patent of China. No. CN116747320; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN116747320A/en>
59. Zhang H, Zhou J, Liu C, Guo Y. Bioactive mitochondria encapsulated in a metal-organic framework. Patent of Europe. No. EP4387677; 2023. <https://patents.google.com/patent/EP4387677A1/en>
60. Liu Z, Yong J, Liu Q, Gao E, Liu Q. Nucleic acid carrier and preparation method thereof. Patent of China. No. CN116808235; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN116808235A/en>
61. Weng H, Cui C, Sun Z, Li J, Zhao Y, Du M. Outer vesicle carrying MOF@siRNA and application thereof. Patent of China. No. CN117017943; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN117017943A/en>
62. Kong W, Zang L, Zhao Y, Chou F. Plasmid drug delivery system and preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN118403174; 2024. <https://patents.google.com/patent/CN118403174A/en>
63. Kim SN, Chun NY. Carrier comprising metal-organic framework and lipid, and use thereof. No. WO2025/005710; 2024. <https://patents.google.com/patent/WO2025005710A1/en>
64. Kim SN, Chun NY. A delivery system comprising a metal-organic framework and lipids and uses thereof. Patent of Korea. No. KR20250003354; 2024. <https://patents.google.com/patent/KR20250003354A/en>
65. Le H, Zhang H, Zhang S, Zhang L, Zhou X, Long J. Bionic nanoscale bimetal-organic framework loaded plasmid material as well as preparation method and application thereof. Patent of China. No. CN117599203; 2023. <https://patents.google.com/patent/CN117599203A/en>

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям ICMJE.

Author's contributions. The author confirms that she meets the ICMJE criteria for authorship.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Иващенко Валентина Владиславовна / Valentina V. Ivashchenko

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2572-9749>

Поступила 27.02.2025

После доработки 17.03.2025

Принята к публикации 16.04.2025

Received 27 February 2025

Revised 17 March 2025

Accepted 16 April 2025