

一种氟官能团共价有机框架材料、制备方法及应用

技术领域

本发明属于多孔共价有机框架材料和医药生物技术领域，尤其涉及一种氟官能团共价有机框架材料、制备方法及应用。

背景技术

目前，共价有机框架材料(covalent organic frameworks, COFs)是一种由有机构筑单元通过可逆的共价键联结成高度有序的晶状高分子材料。因为它具有高结晶性、多孔性、热稳定性、低密度和高比表面积性的特点，所以 COFs 材料在气体存储与吸附、分子识别与分离、智能传感、光电、能量储存、生物医药和催化等领域有着广泛的应用前景。(K. Y. Geng, T. He, R. Y. Liu, S. Dalapati, K. T. Tan, Z. P. Li, S. S. Tao, Y. F. Gong, Q. H. Jiang, D. L. Jiang, Chem. Rev., 2020, 120, 8814 - 8933; R. Y. Liu, K. T. Tan, Y. F. Gong, Y. Z. Chen, Z. E. Li, S. L. Xie, T. He, Z. Lu, H. Yang, D. L. Jiang, Chem. Soc. Rev., 2021, 50, 120 - 242.) 因此新型 COF 材料的合成对于推动其研究的进一步深入和实际应用具有重要作用。

为使合成出来的 COF 具有特殊的结构、孔径和功能，多种共价键连接方式如 C-N、N-N、B-N、C-C 及 B-O 等用来构建 COF 的骨架结构。其中亚胺(C=N)连接的 COFs 因其更容易形成结晶性以及较好的稳定性，另外合成亚胺 COFs 的单体也具有多样性和官能团易修饰性，这些性质促使了亚胺连接 COFs 在各种领域的广泛应用。通过前期文献的调研，虽然已经报道了一些 COFs 负载药物的研究，但是普遍存在这些 COFs 材料负载药物量比较低的情况。(G. Zhang, X. Li, Q. Liao, Y. Liu, K. Xi, W. Huang, X. Jia, Nat. Commun., 2018, 9, 2785; Q. R. Fang, J. H. Wang, S. Gu, R. B. Kaspar, Z. B. Zhuang, J. Zheng, H.

X. Guo, S. L. Qiu, Y. S. Yan, J. Am. Chem. Soc., 2015, 137, 8352–8355; L. Y. Bai, S. Z. F. Phua, W. Q. Lim, A. Jana, Z. Luo, H. P. Tham, L. Z. Zhao, Q. Gao, Y. L. Zhao, Chem. Commun., 2016, 52, 4128–4131; L. Akyuz, Micropor. Mesopor. Mat., 2020, 294, 109850; Y. T. Jia, L. N. Zhang, B. N. He, Y. L. Lin, J. Wang, M. Li, 2020, 117, 111243; M. Li, Y. Peng, F. Yan, C. G. Li, Y. Q. He, Y. Lou, D. X. Ma, Y. Li, Z. Shi, S. H. Feng, New J. Chem., 2021, 45, 3343–3348; K. Zhao, P. W. Gong, J. Huang, Y. Huang, D. D. Wang, J. Y. Peng, D. Y. Shen, X. F. Zheng, J. M. You, Z. Liu, 2021, 311, 110713.) 造成这种负载药物量低的原因是: 只利用了 COFs 材料的孔道和弱的分子间色散力 ($\pi-\pi$ 作用力等) 来容纳药物分子。为了克服这种缺点, 可以设计一种含有氟官能团的亚胺连接的 COF 材料。

通过上述分析, 现有技术存在的问题及缺陷为:

(1) 现有技术中荧光 COF 材料的合成步骤繁琐, 收率低。

(2) 现有技术中 COF 材料在各种有机溶剂和水中分散性和稳定性差, 且耐酸碱和耐高温性能差。

(3) 现有技术中 COF 材料需使用高键能的化学键与药物分子形成负载, 这种负载方式容易损坏材料和药物分子。而且现有技术中 COF 材料对药物负载过程操作繁琐和周期长, 负载率低。

(4) 现有技术中 COF 材料生物兼容性和有效的药物治疗缓释效果差。

目前开发出具有高负载药物能力同时兼具良好的药物缓释性能的材料比较难。为了解决这一问题, 本发明在设计材料时, 可以利用单体中富含氟、氧、氮等官能团容易和被负载的药物形成氢键作用力, 这种键能位于共价键和色散力之间, 所以对药物很容易实现高负载, 同时也不会太难或者太容易释放。特别是含有氟官能团的材料, 它能和药物分子间可以形成最强的氢键, 从而更容易高负载药物。另外, 和其它多孔材料相比, COF 材料的孔道更有序规整, 这就为高负载药物和缓释药物提供了平台。

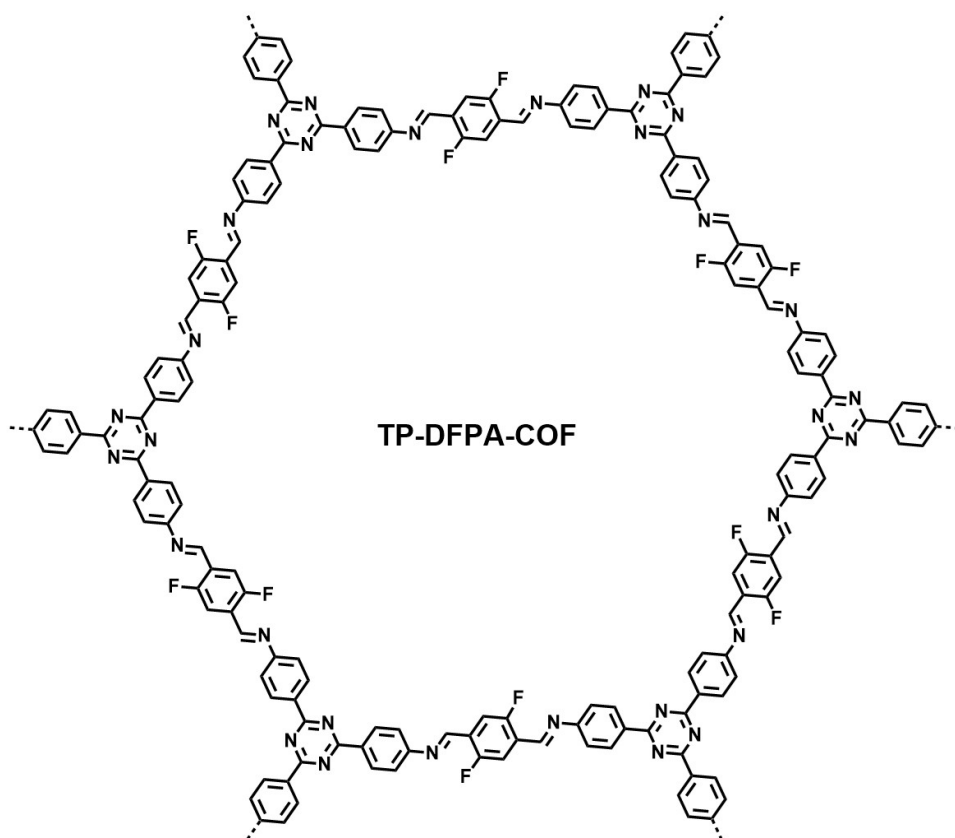
由此，本发明设计了一种含有氟官能团的亚胺连接的 COF 材料。这样，负载药物除了可以利用 COFs 材料的孔道和分子色散力容纳药物分子，最主要是可以利用 COF 的氟官能团与药物分子形成氢键分子间作用力，进而可以达到高负载药物的目的，同时本发明利用这一特性，达到缓慢释放药物的目的。

发明内容

为克服相关技术中存在的问题，本发明公开实施例提供了一种氟官能团共价有机框架材料、制备方法及应用。所述技术方案如下：

针对上述现有技术中 COFs 负载药物含量低的问题，本发明合成制备一种含有丰富氟基基团、具备规则孔道、低细胞毒性和高荧光强度的共价有机框材料（TP-DFPA-COF），通过材料中的氟基团与药物分子的氢键作用力，协同材料的有序孔道及分子间 $\pi-\pi$ 作用力，实现对各种抗癌药物或治疗高尿酸药物的高负载和提高药物分子的缓释性能。

在一个实施例中，一种氟官能团共价有机框架材料，所述氟官能团共价有机框架材料结构式（1）为：



，式（1）。

在一个实施例中，所述氟官能团采用氧官能团或氮官能团替代。

本发明的另一目的在于提供一种氟官能团共价有机框架材料的制备方法包括：

步骤一，将 1,3,6,8-四-（对氨基苯基）-吡(PYTA)和 2,5 -二羟基对苯二甲醛（DHTP）加入到混合溶剂中，加入催化剂；

步骤二，进行超声处理，然后真空条件下进行液氮冷冻、解冻、冷冻循环过程 2 次；

步骤三，随后进行加热反应，反应结束经过溶剂洗涤、真空干燥，得到暗黄色的 TP-DFPA-COF。

在一个实施例中，步骤一中每 1 mmol 1,3,6,8-四-（对氨基苯基）-吡中加入 2,5 -二羟基对苯二甲醛的量为 1.5 mmol，催化剂的用量为 0.2~3 mol。

在一个实施例中，步骤一中反应混合溶剂为 1,4- 二氧六环与均三甲苯或者邻二氯苯与正丁醇的混合溶剂，所述 1,4- 二氧六环与均三甲苯或者邻二氯苯与正丁醇的体积比为(0.1:1)~(10:1)，每 10 mL 的混合溶剂中分散单体的总质量为

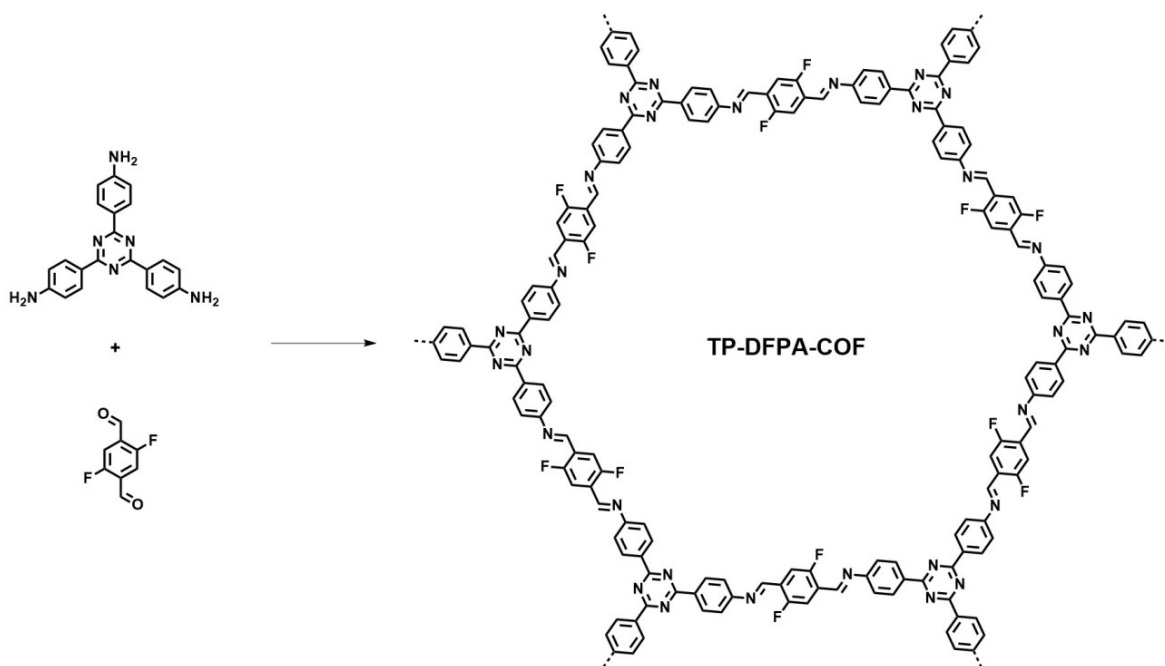
0.1~1g。

在一个实施例中，步骤一中催化剂为 3-6 M 的乙酸水溶液，所述混合溶剂与催化剂的体积之比为 10: (0.5~2)。

在一个实施例中，步骤二中超声处理时间为 2~10min，液氮冷冻时间为 1~5min；解冻时间为 1~10min；加热反应的温度为 90~180℃，加热反应时间为 48~96h。

在一个实施例中，步骤三中反应后的洗涤溶剂 DMF、四氢呋喃和乙醇，溶剂洗涤用量为 100 毫克反应物对应 DMF 5-20 mL，四氢呋喃 1-5 毫升和乙醇 1-5 毫升。

在一个实施例中，所述氟官能团共价有机框架材料的制备反应式为：



本发明的另一目的在于提供一种所述的氟官能团共价有机框架材料在负载抗癌和抗高尿酸症药物中的应用。

本发明的另一目的在于提供一种所述的氟官能团共价有机框架材料在制备用于治疗癌症和高尿酸疾病药物中的应用。

结合上述的所有技术方案，本发明所具备的优点及积极效果为：

一、把技术方案看作一个整体或者从产品的角度，本发明所要保护的技术

方案具备的技术效果和优点，具体描述如下：

(1) 本发明提供该 TP-DFPA-COF 材料的化学结构式。

(2) 本发明提供 TP-DFPA-COF 材料负载各种抗癌药物及治疗高尿酸症药物的制备方法。

(3) 本发明也提供了 TP-DFPA-COF 材料负载各种抗癌药物及治疗高尿酸症药物后，在体外药物缓释性能方面的应用。

(4) 本发明为设计具有高负载药物能力的材料提供思路。

(5) 本发明具有含氟基团的荧光 COF 材料的合成步骤简单，收率高（90%以上），可以放大到克级以上规格，且收率可以得到保持。

(6) 本发明 COF 材料在各种有机溶剂和水中具有良好的分散性和稳定性，且耐酸碱和高温。

(7) 本发明抗癌药物和抗高尿酸药物等通过孔道中的 π - π 相互作用力等分子间色散力，最重要的是通过材料中的氟基与药物分子形成氢键作用力，避免使用了高键能的化学键负载，这种负载方式不损坏材料和药物分子。并且材料对药物负载过程操作简便和周期短，且可以达到很高的负载率（67%-80%，附图 10 所示）。而已经报道的 COF 材料对药物的负载率普遍在 10%-30%之间。（G. Zhang, X. Li, Q. Liao, Y. Liu, K. Xi, W. Huang, X. Jia, Nat. Commun., 2018, 9, 2785; Q. R. Fang, J. H. Wang, S. Gu, R. B. Kaspar, Z. B. Zhuang, J. Zheng, H. X. Guo, S. L. Qiu, Y. S. Yan, J. Am. Chem. Soc., 2015, 137, 8352-8355; L. Y. Bai, S. Z. F. Phua, W. Q. Lim, A. Jana, Z. Luo, H. P. Tham, L. Z. Zhao, Q. Gao, Y. L. Zhao, Chem. Commun., 2016, 52, 4128-4131; L. Akyuz, Micropor. Mesopor. Mat., 2020, 294, 109850; etc.）

(8) 本发明 COF 材料毒性小，对细胞无显著毒性，从附图 13 可以看出当材料浓度达到 250 ug mL^{-1} 时，细胞存活率也可以得到 95%以上。说明该材料具有良好的生物兼容性，同时从附图 12 可以看出该材料经过六天时间可以对药物的完全释放，说明该材料具有有效的药物缓释效果。

二、作为本发明的权利要求的创造性辅助证据，还体现在以下几个重要方

面：

(1) 本发明的技术方案转化后的预期收益和商业价值为：本发明技术方案转化后具有比较大的商业价值。COF 材料的生物兼容性好，以及具有很高的药物负载药物能力，这些特性使得该材料更容易应用到临床研究，进而实现该材料的医用价值。

(2) 本发明的技术方案填补了国内外业内技术空白。

(3) 本发明的技术方案解决了人们一直渴望解决、但始终未能获得成功的技术难题：本发明的技术方案解决了以往 COF 材料负载药物含量低的问题，可以实现很高的药物负载量，这为 COF 负载药物提供了很好的科学思路。

当理解的是，以上的一般描述和后文的细节描述仅是示例性和解释性的，并不能限制本发明的公开。

附图说明

此处的附图被并入说明书中并构成本说明书的一部分，示出了符合本公开的实施例，并与说明书一起用于解释本公开的原理。

图 1 是本发明实施例提供的氟官能团共价有机框架材料的制备方法流程图。

图 2 是本发明实施例提供的合成的 TP-DFPA-COF 的 PXRD 和经酸碱处理后的 PXRD 图片。其中，图 2A:TP-DFPA-COF 示意图，图 2B: 1mol L^{-1} HCl 处理后的 TP-DFPA-COF 示意图，图 2C: 1mol L^{-1} NaOH 处理后的 TP-DFPA-COF 示意图。

图 3 是本发明实施例提供的 TP-DFPA-COF 和该 COF 负载 5-FU 以及 AO 药物后的 PXRD 谱图，其中，图 3A 曲线为实施例 7 中的 TP-DFPA-COF 的 PXRD 图，图 3B 曲线为实施例 7 中的负载 5-FU 药物后的 TP-DFPA-COF 的 PXRD 图，图 3C 曲线为实施例 7 中的负载 AO 药物后的 TP-DFPA-COF 的 PXRD 图。

图 4 是本发明实施例提供的 5-氟尿嘧啶 (5-FU)、TP-DFPA-COF 和 COF 负载 5-FU 后的红外吸收谱图。

图 5 是本发明实施例提供的别嘌呤 (AO)、TP-DFPA-COF 和 COF 负载 5-FU 后的红外吸收谱图。

图 6 是本发明实施例提供的 COF 材料的 BET 谱图。

图 7 是本发明实施例提供的 COF 的荧光激发波长和发射波长图。

图 8 是本发明实施例提供的 COF 材料扫描电镜图, 其中, 图 8A 为 COF 材料 200 nm 标尺下的 SEM 形貌图, 图 8B 为 COF 材料 1 μm 标尺下的 SEM 形貌图。

图 9 是本发明实施例提供的图 8 为 COF 材料的热重分析图。

图 10 是本发明实施例提供的 5-FU、AO 的热重以及 COF 负载 5-FU、AO 的热重分析图。其中, 图 10A 为负载 5-FU 后的 COF(5-FU@TP-DFPA-COF)和 5-FU 热重对照图, 图 10B 为负载 AO 后的 COF(AO@TP-DFPA-COF)和 AO 热重对照图。

图 11 是本发明实施例提供的 TP-DFPA-COF 以及负载 5-FU 和 AO 后的 XPS 图; 其中图 11A 为 TP-DFPA-COF 的 XPS 图; 图 11B 为 TP-DFPA-COF 负载 5-FU 后的 TP-DFPA-COF XPS 图; 图 11C 为 TP-DFPA-COF 负载 AO 后的 XPS 图。

图 12 是本发明实施例提供的 TP-DFPA-COF 负载 5-FU 和 AO 药物后的释放率图。

图 13 是本发明实施例提供的不同浓度的 COF 材料对 MCF-7 细胞的毒性分析数据示意图。

图 14 是本发明实施例提供的 TP-DFPA-COF 负载 5-FU 后, 不同浓度 5-FU 对黑色素瘤癌细胞 B16F10 的毒性分析数据示意图。

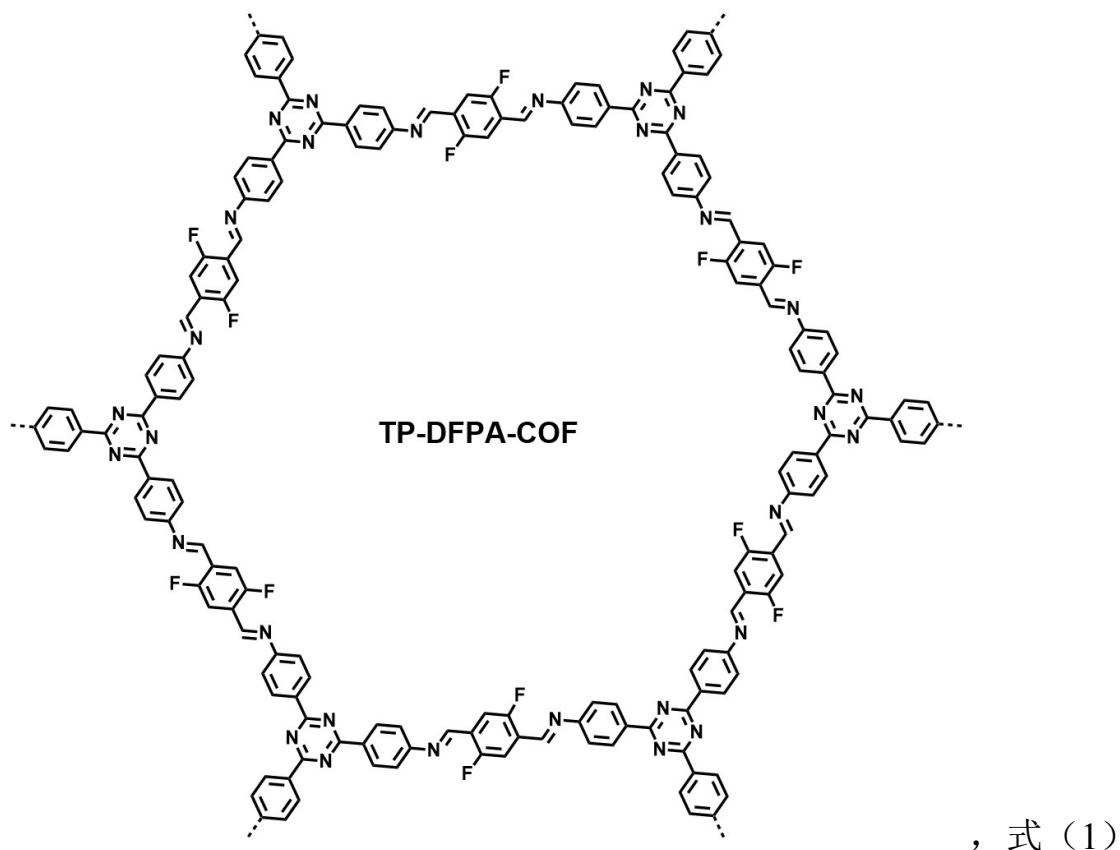
具体实施方式

为使本发明的上述目的、特征和优点能够更加明显易懂, 下面结合附图对本发明的具体实施方式做详细的说明。在下面的描述中阐述了很多具体细节以便于充分理解本发明。但是本发明能够以很多不同于在此描述的其他方式来实

施，本领域技术人员可以在不违背本发明内涵的情况下做类似改进，因此本发明不受下面公开的具体实施的限制。

一、为了使本领域技术人员充分了解本发明如何具体实现，该部分是对权利要求技术方案进行展开说明的解释说明的实施例。

本发明提供一种氟官能团共价有机框架材料，其结构式如（1）式所示：



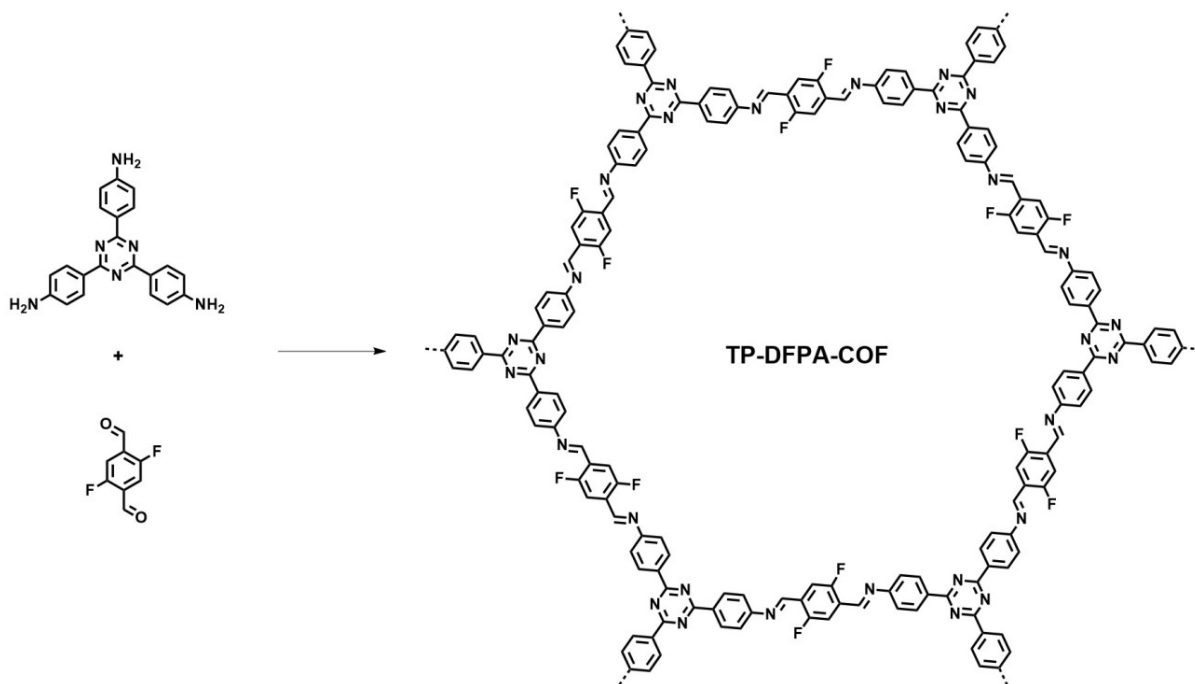
在一个优选实施例中，所述氟官能团采用氧官能团或氮官能团替代。

如图 1 所示，本发明提供的氟官能团共价有机框架材料的制备方法包括：

S101，将 1,3,6,8-四-（对氨基苯基）-苊(PYTA)和 2,5 -二羟基对苯二甲醛（DHTP）加入到混合溶剂中，加入催化剂；

S102，进行超声处理，然后循环进行液氮冷冻、解冻、冷冻过程 2 次；

S103，随后进行加热反应，反应结束经过溶剂洗涤、真空干燥，得到暗黄色的 TP-DFPA-COF。



优选的，每 1 mmol 1,3,6,8-四-（对氨基苯基）-茚中加入 2,5 -二羟基对苯二甲醛的量为 1.5 mmol，催化剂的用量为 0.2~3 mol。

优选的，超声处理时间为 2~10min，液氮冷冻时间为 1~5min；解冻时间为 1~10min；加热反应的温度为 90~180℃，加热反应时间为 48~96h。

优选的，反应混合溶剂可以为 1,4- 二氧六环与均三甲苯或者邻二氯苯与正丁醇的混合溶剂，其中体积比为(0.1:1)~(10:1)，每 10 mL 的混合溶剂中分散单体的总质量为 0.1~1g。

优选的，催化剂为 3-6 M 的乙酸水溶液，所述混合溶剂与催化剂的体积之比为 10: (0.5~2)。

优选的，反应后的洗涤溶剂 DMF、四氢呋喃和乙醇，溶剂洗涤用量为 100 毫克反应物对应 DMF 5-20 mL，四氢呋喃 1-5 毫升和乙醇 1-5 毫升。

上述方法制备的 TP-DFPA-COF 产品的尺寸为 20~500 nm，形貌为颗粒状。

上述方法制备的 COF 材料在负载抗癌和抗高尿酸症药物中的应用。

所述的抗癌药物包括但不限于 5-氟脲嘧啶(5-FU)、巯嘌呤、巯鸟嘌呤、丝裂霉素、博来霉素、紫杉醇、阿糖胞苷、替加氟、蟾毒灵、喜树碱、表柔比星、他莫昔芬、多西他赛、泰素、吉西他滨、顺铂、卡铂、反铂、丙卡巴肼、环磷

酰胺、放线菌素 D、阿霉素、依托泊苷、普卡霉素、甲氨蝶呤中的一种或多种的混合物。

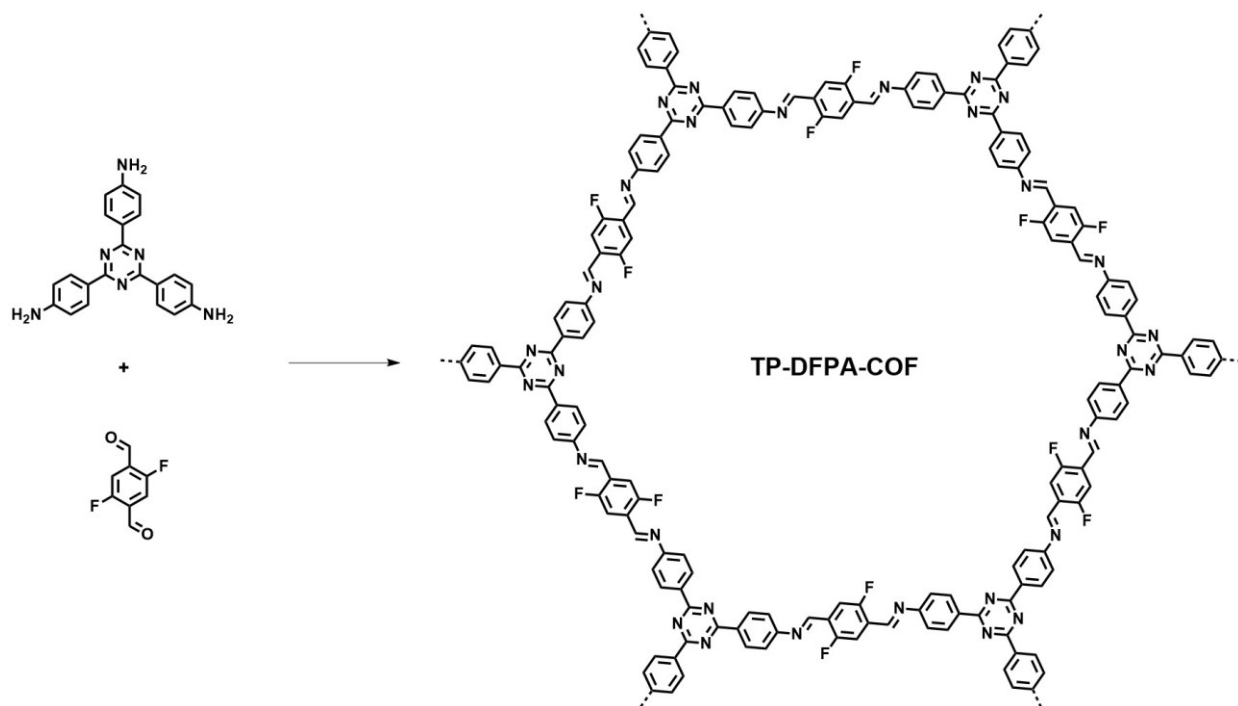
所述的抗高尿酸症的药物包括但不限于别嘌醇(AO)、非布司他、苯溴马隆、丙磺舒、秋水仙碱、塞来昔布和醋酸泼尼松龙。

本发明的药物载体可用于癌症和高尿酸疾病的治疗。包括肝癌、胃癌、鼻咽癌、肺癌、胆囊癌、乳腺癌、肾癌、前列腺癌、睾丸癌、脑瘤、卵巢癌、食道癌、喉癌、胰腺癌、膀胱癌、结肠癌、宫颈癌。还包括高尿酸症、通风和痛风性结石。本发明的药物载体中所包含的药物成分的种类可根据应用途径而变化。也就是说，本发明的药物载体不止局限于癌症和高尿酸疾病的治疗，也可将其应用到其他医疗应用中。

二、为了证明本发明的技术方案的创造性和技术价值，该部分是对权利要求技术方案进行具体产品上或相关技术上的应用实施例。

实施例 1

合成方法：在均三甲苯：1,4-二氧六环体积比为 1:1 混合溶剂中（2 mL）加入 1,3,6,8-四-(对氨基苯基)-苣(PYTA) 28.3 mg 和 2,5 -二羟基对苯二甲醛(DHTP) 16.6 mg，然后加入 0.2 mL 的 6M 的乙酸水溶液作为催化剂，超声 2min，然后循环进行液氮冷冻-解冻过程 2 次，其中液氮冷冻时间为 2 min，解冻时间为 4min。置于干燥箱中 120℃进行反应，过滤并用 DMF、四氢呋喃洗涤，得到暗黄色粉末 COF 产品，产率为 96%。



COF 分析:

图 2A 为实施例 1 中合成的 TP-DFPA-COF 的 PXRD 图,通过 PXRD 测试可以看到在 2.9° 左右有一个很强的衍射峰,证实了该有机材料具有高度的结晶性。图 2B 和图 2C 的 PXRD 证明了该 COF 在强酸和强碱条件下依然稳定。

图 3 为合成 COF 的红外吸收图, 1510 cm^{-1} 的 C=N 强吸收峰证明了 COF 材料成功合成。

图 6 为材料的 BET 图,可以看出该材料具有较高的比表面积以及孔径,有利于暴露活性的氟基团,更易于和药物分子形成氢键作用力等,同时大的孔道为容纳药物分子提供了良好平台。

图 7 为 COF 的荧光激发波长和发射波长图,说明了该 COF 具有强的荧光信号,可以作为荧光探针。

图 8 为合成 COF 的扫描电镜电镜图片。电镜数据表明合成的 COF 具有均一的颗粒状结构,尺寸在 200 nm 左右。其中,图 8A 为 COF 材料 200 nm 标尺下的 SEM 形貌图,图 8B 为 COF 材料 $1\text{ }\mu\text{m}$ 标尺下的 SEM 形貌图。

图 9 是该 COF 的热重分析图,说明在 400°C 以内该材料都很稳定,具有良好的热稳定性。

实施例 2

本实施例与实施例 1 的区别在于：均三甲苯：1,4- 二氧六环的体积比为 1:2 (2 mL)，加入 0.1 mL 的 6M 的乙酸水溶液作为催化剂，产率为 90%。

本实施例中其他步骤与实施例 1 相同。

实施例 3

本实施例与实施例 1 的区别在于：0.3 mL 的 6M 的乙酸水溶液作为催化剂，置于干燥箱中 150℃ 进行反应，产率为 95%。

本实施例中其他步骤与实施例 1 相同。

实施例 4

本实施例与实施例 1 的区别在于：0.2 mL 的 3M 的乙酸水溶液作为催化剂，置于干燥箱中 90℃ 进行反应，产率为 91%。

本实施例中其他步骤与实施例 1 相同。

实施例 5

本实施例与实施例 1 的区别在于：邻二氯苯和正丁醇作为反应溶剂，体积比为 1:1 (2 mL)，0.3 mL 的 6M 的乙酸水溶液作为，产率为 91%。

本实施例中其他步骤与实施例 1 相同。

实施例 6

本实施例与实施例 1 的区别在于：邻二氯苯和正丁醇作为反应溶剂，体积比为 1:1 (1 mL)，反应温度为 150℃，产率为 89%。

本实施例中其他步骤与实施例 1 相同。

实施例 7

将 200mg 的 5-FU 和 15mg 的 COF 加入到 10 mL 的正己烷溶液中，室温搅拌 3 小时后，过滤，磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 洗涤多余的 5-FU。将样品冷冻干燥备用。

图 3 A 曲线和图 3 B 曲线分别为实施例 7 中的 TP-DFPA-COF 负载 5-Fu 前后的 PXRD 图，10-30℃ 的这些特征峰的存在说明负载 5-FU 的 COF 材料中存在

5-FU 衍射峰，证实了 5-FU 药物的成功负载。

图 4 为 TP-DFPA-COF 负载 5-FU 前后和 5-FU 分子的红外吸收对照图， 1660 cm^{-1} 的 C=O 强吸收说明了 COF 材料成功负载 5-FU。

图 10A 为负载 5-FU 后的 COF(5-FU@TP-DFPA-COF)和 5-FU 热重对照图，从图中可以看出，COF 的负载 5-FU 含量高达 67 wt %。

实施例 8

将 200mg 的 AO 和 15mg 的 COF 加入到 10 mL 的正己烷溶液中，室温搅拌 3 小时后，过滤，DMSO 洗涤后，再用磷酸盐缓冲盐水（PBS）洗涤多余的 AO。将样品冷冻干燥备用。

图 3 A 曲线和图 3 C 曲线分别为实施例 7 中的 TP-DFPA-COF 负载 AO 前后的 PXRD 图， $15-30^{\circ}\text{C}$ 的这些特征峰的存在说明负载 AO 的 COF 材料中存在 AO 衍射峰，证实了 AO 药物的成功负载。

图 5 为 TP-DFPA-COF 负载 AO 前后和 AO 分子的红外吸收对照图， 1700 cm^{-1} 的 C=O 强吸收峰和 $3085-2945\text{ cm}^{-1}$ 的吸收峰说明了 COF 材料成功负载 AO。

图 10B 为负载 AO 后的 COF(AO@TP-DFPA-COF)和 AO 热重对照图，从图中可以看出，COF 的负载 AO 含量高达 80 wt %。

图 11 是本发明实施例提供的 TP-DFPA-COF 以及负载 5-FU 和 AO 后的 XPS 图；其中图 11A 为 TP-DFPA-COF 的 XPS 图；图 11B 为 TP-DFPA-COF 负载 5-FU 后的 TP-DFPA-COF XPS 图；图 11C 为 TP-DFPA-COF 负载 AO 后的 XPS 图。

实施效果例

将实施例 7 中的 5-FU@TP-DFPA-COF 进行 5-FU 药物缓释实验分析。步骤如下：

将 20 mg 5-FU@TP-DFPA-COF 加入到一个半透膜袋里，将其放入到盛有 50 mL PH=7.2 的 PBS 的瓶子里，使其完全浸泡，将瓶子密封。然后将其放入到 37°C 的恒温摇床中，每 24 h 取一次 0.1 mL PBS 溶液样品，取后，及时补充 0.1 mL 纯 PBS，直至 5-FU 药物充分释放完全。将样品置于紫外可见光谱仪中测试，

测试出每组样品的紫外吸收图，根据 5-FU 标准曲线就可以得出 5-FU 药物浓度，进而得出 5-FU@TP-DFPA-COF 缓释 5-FU 药物的释放率。

图 12 中 A 曲线是 5-FU@TP-DFPA-COF 释放 5-FU 药物的释放率图，从图中可以看出 5-FU@TP-DFPA-COF 具有较好的 5-FU 药物缓释性能，3 天后可以释放 77% 的 5-FU，六天后可以完全释放 5-FU 药物。

将实施例 8 中的 AO@TP-DFPA-COF 进行 AO 药物缓释实验分析，步骤如下：

将 10 mg AO@TP-DFPA-COF 加入到一个半透膜袋里，将其放入到盛有 100 mL PH=7.2 的 PBS 的瓶子里，使其完全浸泡，将瓶子密封。然后将其放入到 37℃ 的恒温摇床中，每 24 h 取一次 0.2 mL PBS 溶液样品，取后，及时补充 0.2 mL 纯 PBS，直至 AO 药物充分释放完全。将样品置于紫外可见光吸收广谱仪中测试，测试出每组样品的紫外吸收图，根据 AO 标准曲线就可以得出 AO 药物浓度，进而得出 AO@TP-DFPA-COF 缓释 AO 的药物释放率。

图 12 中 B 曲线是 AO@TP-DFPA-COF 释放 AO 药物的释放率图，从图中可以看出 5-FU@TP-DFPA-COF 具有较好的 AO 药物缓释性能，3 天后可以释放 80% 的 AO，六天后可以完全释放 AO 药物。

下面结合细胞实验对本发明的技术方案作进一步描述。

体外细胞毒理实验

采用 MTT 法分析 TP-DFPA-COF 材料对 MCF-7 细胞的毒性。将 MCF-7 细胞放在含有 5% CO₂ 中的 37℃ 恒温培养箱中培养，其中培养基是按照 DMEM：胎牛血清为 9:1 的比例进行配制。将细胞（每孔 5×10^4 ）培养 24 小时后，加入溶解好的不同浓度 COF 样品。将细胞培养 24 小时后，每孔加入 MTT 继续培养 4 小时。除去清液后，向各孔中加入 0.2 mL 二甲基亚砷充分溶解甲瓚晶体，利用酶标仪测量吸光度进而求算细胞存活率。

图 13 为细胞不同浓度的 COF 材料对细胞的毒性作用数据。结果显示即使在高浓度下，细胞的存活率依然达到 94%。表明该 COF 材料具有低的细胞毒性。

采用 MTT 法分析负载药物后的 5-FU@TP-DFPA-COF 对 B16F10 癌细胞的毒性。将 B16F10 细胞放在含有 5% CO₂ 中的 37℃ 恒温培养箱中培养，其中培养基是按照 DMEM: 胎牛血清为 9:1 的比例进行配制。将细胞（每孔 5×10^4 ）培养 24 小时后，加入溶解好的不同浓度 COF 样品。细胞培养 24 小时后，每孔加入 MTT 继续培养 4 小时。除去上清液后，向各孔中加入 0.2 mL 二甲基亚砷充分溶解甲瓚晶体，利用酶标仪测量吸光度进而求算细胞存活率。

图 14 为负载不同浓度 5-FU 的 COF 材料对于 B16F10 癌细胞的治疗效果图。抗癌活性数据表明，负载了 5-FU 的 COF 材料对黑色素瘤癌细胞具有比较好的抑制效果，在 5-FU 浓度仅为 32 $\mu\text{g/mL}$ 的情况下，85% 以上黑色素瘤癌细胞生长被抑制。

本申请旨在涵盖本公开的任何变型、用途或者适应性变化，这些变型、用途或者适应性变化遵循本公开的一般性原理并包括本公开未公开的本技术领域中的公知常识或惯用技术手段。说明书和实施例仅被视为示例性的，本公开的真正范围和精神由所附的权利要求指出。应当理解的是，本公开并不局限于上面已经描述并在附图中示出的精确结构，并且可以在不脱离其范围进行各种修改和改变。