



Kajian *Metal–Organic Frameworks* (MOFs) sebagai Material Baru Pengantar Obat

Qonita Awliya Hanif^a, Reva Edra Nugraha^b, dan Witri Wahyu Lestari^{a,c*}

^aProgram Studi Ilmu Kimia, Program Pascasarjana, Universitas Sebelas Maret, Jl. Ir. Sutami 36 A, Ketingan-Jebres Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia, 57126, Tel, Fax: +62 271 663375

^bProgram Studi Kimia, Program Magister, Institut Teknologi Sepuluh November, Jl. Raya ITS, Keputih, Sukolilo, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia, 60111, (031) 5994251

^cProgram Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sebelas Maret, Jl. Ir. Sutami No.36A, Ketingan-Jebres Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia, 57126. Fax: +62 271 663375; Tel: +62 271 663375, Hp: +6282227833424

* Corresponding author

E-mail: witri@mipa.uns.ac.id

DOI: 10.20961/alchemy.14.1.8218.16-36

Received 14 March 2017, Accepted 11 December 2017, Published 1 March 2018

ABSTRAK

Metal–Organic Frameworks (MOFs) merupakan material berpori baru yang berpotensi sebagai pengantar dan pelepas lambat obat. Strukturnya yang fleksibel, ukuran pori kristalin yang teratur, dan sisi koordinasi yang beragam merupakan beberapa kelebihan dari MOFs yang mendukung dalam enkapsulasi berbagai obat. Metode yang dapat digunakan untuk sintesis MOFs diantaranya nanopresipitasi, *solvothermal*, *reverse microemulsion*, dan reaksi *solvothermal* dengan template surfaktan. Karakterisasi material hasil sintesis maupun profil setelah enkapsulasi (*loading*) dapat dilakukan menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM), *Transmission Electron Microscope* (TEM), *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), *Fourier Transform Infra Red Spectroscopy* (FTIR), dan *Powder X-Ray Diffraction* (PXRD). Metode *loading* obat terdiri dari dua kategori, yakni penggabungan agen biomedis secara langsung dan *loading* secara *post synthesis*. Sebelum MOFs diaplikasikan, perlu dilakukan aktivasi dan penempelan material obat. Pengujian lepas lambat dapat dijalankan pada beberapa kondisi seperti dalam *Simulated Body Fluid* (SBF), *Phosphate Buffer Saline* (PBS), *Bovine Serum Albumin* (BSA) maupun simulasi menggunakan *Grand Canonical Monte Carlo* (GCMC). Pengujian secara *in vivo* dan *in vitro* juga dapat dilakukan untuk mengetahui dampaknya pada tubuh makhluk hidup dan aktivitasnya terhadap sel patogen. Kombinasi organik *linker* dan ion logam pusat yang berbeda akan menghasilkan ukuran pori, fleksibilitas, kapasitas *loading*, profil pelepasan obat, toksisitas, dan kemampuan menghambat yang berbeda pula. Pada review kali ini akan dibahas tentang kajian singkat terkait struktur dan desain MOFs, bio-MOFs, nano bio MOFs, strategi sintesis, dan strategi *loading* dan pelepasan obat untuk aplikasi dalam biomedis. Selanjutnya akan diberikan beberapa contoh aplikasi yang sudah dilakukan sejauh ini misalnya beberapa jenis MOFs yang sudah dienkapsulasi dengan beberapa material obat, seperti 5-fluoracil, ibuprofen, doxorubicin, dan dikaji waktu pelepasannya dan interaksinya dengan permodelan komputasi.

Kata kunci: biomedis, enkapsulasi, MOFs, obat, pelepas lambat

ABSTRACT

Study of Metal–Organic Frameworks (MOFs) as a Novel Material for Drug Delivery. Metal–Organic Frameworks (MOFs) are a novel class of porous material that has wide potential applications

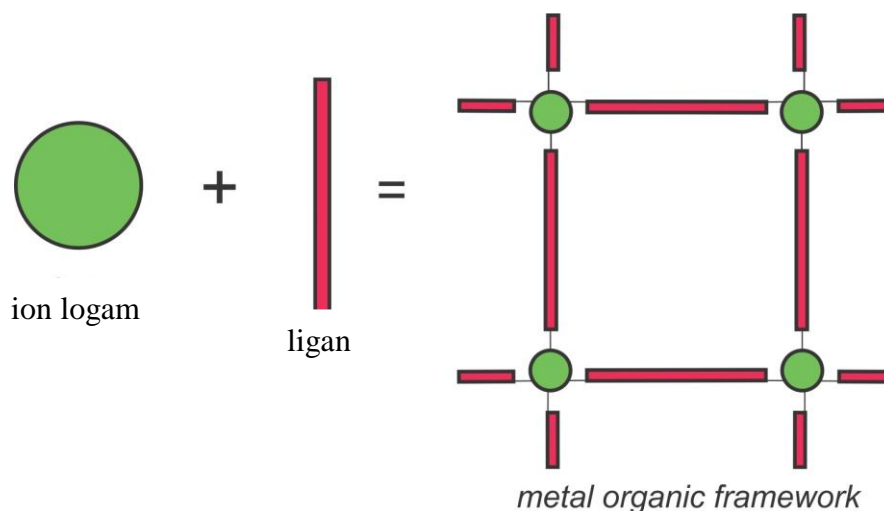
including in drug delivery and slow release. Its flexible structure, regular crystalline pore size, and various coordination sites are some of the advantages of supporting MOFs properties in the encapsulation of various drugs. Various methods can be used for the MOFs synthesis include nanoprecipitation, solvothermal, reverse micro emulsion, and surfactant-templated solvothermal. Both characterization for synthesized materials and profile after encapsulation can be done using Scanning Electron Microscope (SEM), Transmission Electron Microscope (TEM), Differential Scanning Calorimetry (DSC), Fourier Transform Infra-Red Spectroscopy (FTIR), and Powder X-Ray Diffraction (PXRD). The drug loading method consists of two categories, namely the direct incorporation of biomedical agents and post-synthesis method. Before MOFs are applied in biomedical application, activation and attachment of medicinal materials should be performed. Meanwhile, for slow release testing can be run on several conditions such as in Simulated Body Fluid (SBF), Phosphate Buffer Saline (PBS), Bovine Serum Albumin (BSA) and simulation using Grand Canonical Monte Carlo (GCMC). In vivo and in vitro testing can also be done to determine the impact on the body of living creatures and their activity on pathogen cells. Different organic linker and metal center combinations will result in pore size, flexibility, loading capacity, drug release profiles, toxicity, and different inhibiting ability. Herein, we will discuss a brief review of the structure and design of MOFs, bio-MOFs, nano-bio MOFs, synthesis, drug loading and release strategies for applications in biomedicine. Furthermore, there will be some examples of applications that have been done so far, e.g. some types of MOFs that have been encapsulated with some medicinal materials, such as 5-fluorouracil, ibuprofen, doxorubicin, and reviewed its release time and interaction with computational modeling.

Keywords: biomedical, drugs, encapsulation, MOFs, slow-release

PENDAHULUAN

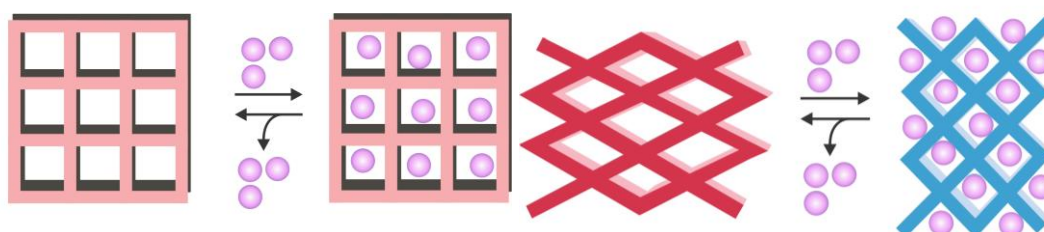
Metal-Organic Frameworks (MOFs) yang disebut juga polimer koordinasi berpori merupakan material hibrid organik-anorganik berpori yang terbentuk secara *self-assembly*. Material ini terdiri dari ion logam atau kluster oksida logam dengan suatu ligan bivalen atau polivalen aromatik maupun alifatik yang memiliki gugus fungsional karboksilat, fosfonat, sulfonat, imidazolat, amina, atau pyridil maupun kombinasinya sebagai senyawa organik penghubung (*linker*). Sebagaimana yang diilustrasikan pada Gambar 1, ion logam (kluster oksida logam) sebagai *node* (simpul) berkoordinasi dengan *linker* organik dan akan membentuk suatu rangka (*framework*) yang disebut MOFs. Ion logam yang pernah dikaji diantaranya golongan alkali tanah seperti kalsium (Ca^{2+}), magnesium (Mg^{2+}) (Yang *et al.*, 2012), aluminium (Al^{3+}) (Joaristi *et al.*, 2012), logam transisi seperti besi (Fe^{3+}) (Horcajada *et al.*, 2006), kromium (Cr^{6+}) (Horcajada *et al.*, 2008), seng (Zn^{2+}) (Li *et al.*, 1999), tembaga (Cu^{2+}) (Seo *et al.*, 2009), kobalt (Co^{2+}) (Cho *et al.*, 2012), zirkonium (Zr^{4+}) (Abid *et al.*, 2012) maupun lanthanida seperti gadolinium (Gd^{3+}) (Kathryn *et al.*, 2008). Sedangkan linker organik yang pernah diteliti yakni asam mukonat, asam fumarat, asam trimesat, asam tereftalat, dan asam amino tereftalat (Horcajada *et al.*, 2010). MOFs memiliki karakteristik yang menarik, diantaranya kemampuan struktur untuk dapat beradaptasi, sifat fleksibilitasnya, pori kristalin yang teratur, dan sisi koordinasi yang beragam (Sun *et al.*, 2017). Begitu banyak jumlah MOFs yang dapat disintesis dengan kombinasi organik linker dan logam pusat menjadi peluang untuk mengatur luas permukaan, ukuran pori, dan gugus fungsional pada permukaannya (Tranchemontagne *et*

al., 2009). Sifat fisika dan kimia MOFs yang menarik tersebut membuatnya dapat diaplikasikan pada penyimpanan dan pengantaran obat (Taylor *et al.*, 2010), katalis (Lee *et al.*, 2009), sensor, material *luminescent* (Allendorf *et al.*, 2009), penyimpanan gas (Rosi *et al.*, 2003), dan pemisahan gas (Li *et al.*, 2009).



Gambar 1. Proses terbentuknya *Metal Organic Frameworks* secara umum

MOFs memiliki beberapa kelebihan jika dibandingkan dengan sistem pembawa obat sebelumnya seperti liposom (Bangham *and* Horne, 1964) maupun polimer (Riehemann *et al.*, 2009). Kelebihan tersebut diantaranya struktur yang dapat diatur sesuai kebutuhan, dengan merubah ion logam dan atau organik *linkernya* sehingga memiliki ukuran pori tertentu. Ukuran pori umumnya disesuaikan dengan ukuran obat yang akan *diloaded*. Selain itu, luasnya permukaan MOFs juga memberikan potensi dalam *loading* obat. Semakin besar luas permukaan, ukuran maupun jumlah pori, enkapsulasi obat dengan kapasitas yang lebih banyak akan lebih memungkinkan (Sun *et al.*, 2013).



Gambar 2. Ilustrasi enkapsulasi dan pelepasan obat oleh MOFs

Kelebihan lain yaitu kerangka MOFs yang didesain dapat menghasilkan sifat fleksibel pada MOFs sehingga mampu beradaptasi pada porinya untuk menyesuaikan bentuk maupun ukuran molekul organik (Horcajada *et al.*, 2006). Sifat-sifat inilah yang menjadikan MOFs dapat digunakan baik sebagai *loading* obat maupun mengontrol pelepasan obat pada area target dalam tubuh (Sindoro *et al.*, 2014). Secara umum, tahapan penyimpanan dan pelepasan obat diilustrasikan pada Gambar 2. Obat tertentu yang di-

loading dengan MOFs akan menghasilkan obat terenkapsulasi MOFs. Pada proses *loading* obat dapat masuk pada pori-pori MOFs ataupun berada dipermukaan dan berinteraksi secara fisika selama beberapa waktu. Interaksi yang tidak terlalu kuat ini memungkinkan obat dapat tersimpan dan akan terlepas secara mudah pada periode tertentu tergantung pada jumlah maupun kekuatan interaksinya. Sehingga obat dapat terlepas dari MOFs dan bereaksi dengan sel yang sakit.

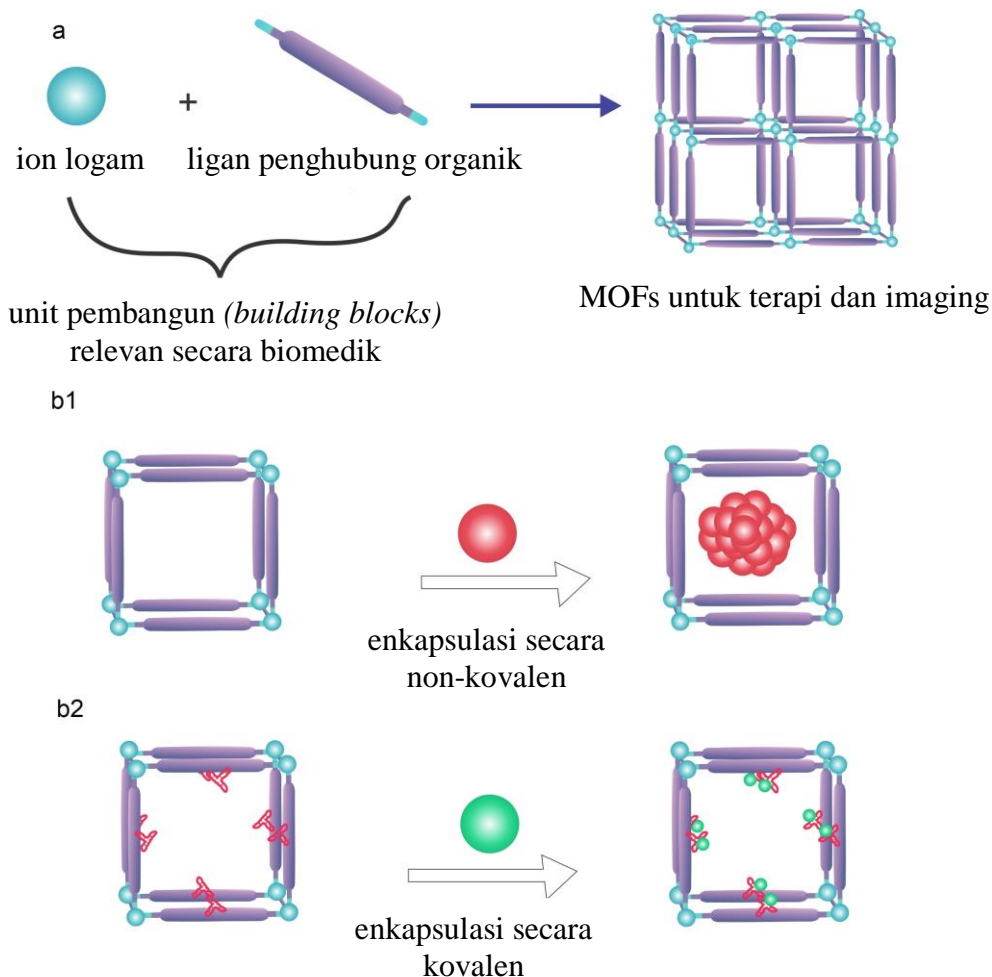
DESAIN MOFS, SINTESIS, DAN STRATEGI *LOADING*

Metode yang dapat digunakan untuk sintesis MOFs diantaranya; nanopresipitasi, *solvothermal*, *reverse microemulsion*, dan reaksi *solvothermal* dengan template surfaktan. Metode nanopresipitasi cenderung menghasilkan material produk yang amorf. Adapun ketiga metode lainnya memberikan produk yang kristalin. Dua metode pertama tidak menggunakan surfaktan, sedang dua metode berikutnya perlu ditambahkan surfaktan untuk mengontrol sintesis dan menstabilkan partikel. Sintesis MOFs dengan *solvothermal* dapat dicapai dengan pemanasan konvensional atau menggunakan *microwave*. Pada metode *solvothermal*, temperatur reaksi yang tinggi menyebabkan transformasi prekursor terjadi sebelum terbentuknya MOFs. Kecepatan pemanasan dan temperatur merupakan parameter tambahan untuk mengatur nukleasi dan pembentukan partikel MOFs (Rocca *et al.*, 2011).

Strategi *loading*

Secara umum, metode dalam pengapsulan (*loading*) obat terdiri dari dua kategori, yakni penggabungan agen biomedis secara langsung (saat awal sintesis MOFs) dan pengapsulan melalui metode *post-synthesis* (saat MOFs sudah terbentuk). Dua teknik ini diperlihatkan pada Gambar 3. Teknik penggabungan secara langsung (a) umumnya menggunakan material baik ligan maupun ion logamnya memiliki sifat yang membuatnya dapat diaplikasikan secara langsung tanpa perlu ditambahkan obat atau agen biomedis lainnya. Ion logam paramagnetik seperti Gd^{3+} , Fe^{3+} , dan Mn^{2+} yang tidak hanya berfungsi sebagai logam penghubung tetapi juga berperan sebagai agen peningkat kontras warna pada aplikasi *Magnetic Resonance Imaging* (MRI). Logam Gd^{3+} yang digabungkan dengan benzena dikarboksilat (BDC) maupun BDC terfungsionalisasi dengan gugus amin ($-NH_2$) dapat diaplikasikan sebagai pengontras MRI (Rieter *et al.*, 2006). Ion logam Mn^{2+} dapat berfungsi sebagai pengontras MRI dan pengontras optik bila digabungkan dengan ligan BDC maupun benzena trikarboksilat (BTC) (Taylor *et al.*, 2008). Adapun ion logam Fe^{3+} dapat berfungsi sebagai pengontras MRI dan pengontras optik bila digabungkan dengan dikarboksilat alkena rantai pendek sebagai ligannya (Horcajada *et al.*, 2010). Pada

aplikasinya sebagai pengantar obat, sintesis MOFs dengan metode penggabungan agen biomedis secara langsung juga telah dilakukan (Rieter *et al.*, 2008). MOFs ini menggunakan ion logam Tb^{3+} dengan *c,c,t*-Pt(NH₃)₂Cl₂(succinate)₂ atau cisplatin sebagai ligan sekaligus agen-agen anti kankernya.



Gambar 3. Ilustrasi penggabungan agen biomedis secara langsung, penggabungan agen biomedis pada pori secara ikatan non kovalen, dan ikatan kovalen

Teknik penggabungan secara *post-synthesis* dapat dilakukan dengan *loading* agen aktif biomedisnya pada pori *framework* secara ikatan non kovalen (b1) maupun kovalen (b2). Adanya ikatan tersebut, MOFs melepas obat secara sangat lambat dan terus menerus, sehingga meminimalkan efek pelepasan obat secara besar-besaran. Masing-masing MOFs mempunyai kapasitas yang berbeda dalam menyimpan molekul obat. Kapasitas *loading* MOFs dapat mencapai 1,4 g untuk menyimpan obat ibuprofen. Telah dilakukan pula pengembangan *loading* obat lainnya yang bersifat hidrofilik, amfifilik, dan hidrofobik (Horcajada *et al.*, 2010). Pada intinya, untuk mendapatkan kapasitas *loading* yang tinggi diperlukan ukuran pori dan luas permukaan yang optimum.

Loading obat secara non kovalen merupakan proses yang reversibel, sehingga beberapa perlakuan akan memungkinkan terjadinya pelepasan obat secara dini. Penggabungan dengan ikatan kovalen lebih dapat menjaga obat dan hanya akan terlepas jika MOFs telah terdekomposisi. Pada metode ini, gugus fungsi yang berada pada pori *framework* akan mengikat agen aktif secara kovalen (Taylor *et al.*, 2009). Seperti yang dilakukan oleh Horcajada *et al.* (2010), penggabungan Fe^{3+} dan ligan BDC yang difungsionalisasi dengan gugus amin ($-\text{NH}_2$) dapat diaplikasikan sebagai pengantar obat untuk azidotimidine (AZT) maupun cidofovir (CDV).

DESAIN *BIO-COMPATIBLE* MOFs

Sejarah

a. Inisiasi Sintesis MOFs

Pembuatan MOFs sebagai pengantar obat diinisiasi oleh Horcajada *et al.* dengan MIL-nya (*Material Institut Lavoisier*). MOFs yang kaku yakni MIL-100 dan MIL-101 memiliki kapasitas penyimpanan ibuprofen yang sangat tinggi mencapai 1,4 g/g material berpori. Pelepasan secara keseluruhan pada kondisi buffer membutuhkan waktu tiga hingga enam hari. Keduanya disintesis dari ion logam Fe(III) dengan senyawa tereftalat, asam tereftalat untuk MIL-101 dan asam trimesat untuk MIL-100 (Horcajada *et al.*, 2006).

MIL-53 disintesis dengan ligannya asam tereftalat dan $\text{Fe}^{3+}/\text{Cr}^{3+}$ sebagai logamnya. MIL-53(Cr) dan MIL-53(Fe) dapat mengadsorpsi ibuprofen sebesar 0,22 g dan 0,21 g tiap gram materialnya secara berturut-turut. Kapasitas *loading* yang mencapai 20% berat ibuprofen untuk kedua material ini menunjukkan bahwa kemampuan adsorpsi tidak dipengaruhi oleh logam. Pelepasan ibuprofen secara keseluruhan membutuhkan waktu hingga tiga minggu (Horcajada *et al.*, 2008). Sifat hampir sama yang ditunjukkan oleh kedua material ini memungkinkan penggunaan dari salah satu material saja yakni Fe ($\text{LD}_{50}(\text{Fe}) = 30 \text{ g kg}^{-1}$; $\text{LD}_{50}(\text{asam tereftalat}) > 6,4 \text{ g kg}^{-1}$) dengan pertimbangan sifat toksik dari Cr (Goyer, 1996), sehingga toksisitas material berpori dapat diminimalisir dengan pemilihan logam tersebut.

Horcajada *et al.* (2010) juga mensintesis MIL-89 dengan ligan asam mukonat dan MIL-88A dengan asam fumarat sebagai ligannya. Kedua MIL ini dengan material MOFs berbasis Fe lainnya seperti MIL-100, MIL-101- NH_2 , dan MIL-53 diuji kemampuan *loading*-nya untuk beberapa obat antikanker ataupun antivirus seperti busulfan, azidotimidin trifosfat, cidofovir, dan doxorubicin. Kapasitas *loading* MIL-89 dan MIL-88A untuk busulfan berturut-turut 4,2% dan 3,3%. Sedangkan kapasitas *loading* obat cidovoir

berturut-turut 81% dan 12%. Baik MIL-89 maupun MIL-88A memiliki sifat fleksibel sehingga mampu menyesuaikan dengan ukuran obatnya (busulfan: 13,4 x 3,5, cidovoir: 10,8 x 7,7).

Contoh material-material di atas masih disintesis dalam skala laboratorium. MOFs yang telah diproduksi hingga skala ton dan tersedia secara komersial diantaranya Cu-trimesat atau HKUST-1 (*Hong Kong University of Science and Technology*) dengan nama trivial Basolit C300. MOFs lainnya yang juga telah disintesis dalam skala industri diantaranya alumunium-tereftalat atau MIL-53(Al) (Basolit A100), magnesium-formate (Basosiv M050), zink-2-metilimidazol (Basolite Z1200), dan besi-trimesat (Basolit F300) (Mueller *et al.*, 2006).

b. Bioaktif MOFs

Senyawa MOFs yang telah ter-*loading* obat akan dapat melepaskan obat tersebut dengan disertai degradasi dari material MOFs itu sendiri pada kondisi fisiologis tubuh. Degradasi yang terjadi ini menimbulkan sifat toksik tambahan, sehingga untuk mengatasinya dibuatlah suatu material yang sekaligus berperan sebagai agen aktifnya. Material ini dapat disebut juga bioaktif MOFs. Telah dilaporkan sintesis dan pengujian bioaktif MOFs dengan ion logam berbasis Fe(III) dan asam nikotinat (piridin-3-asam karboksilat atau niacin atau vitamin B3) sebagai linkernya yang kemudian diberi nama Bio-MIL-1. Hasil kajian kinetika pelepasannya terjadi relatif cepat yakni satu jam pada kondisi *Simulated Body Fluid* (SBF) dengan suhu 37 °C. Degradasi yang cepat ini dikarenakan rendahnya kestabilan material (Miller *et al.*, 2010).

Agen aktif yang digunakan dapat berasal dari linker atau ion logamnya, seperti ion logam perak (Ag^+) yang memiliki sifat antibakteri. Beberapa material nonpori berbasis polimer koordinasi menggunakan Ag^+ telah disintesis (Fromm, 2008) dan memperlihatkan sifat antimikroba. Telah dilaporkan pula sintesis MOFs berbasis Zn(II) dengan ligan endogenus seperti turunan fenil alanin dan tirosin serta ligan eksogenus politopik yang memiliki aktivitas terapi oleh Xie *et al.* (2007).

c. Nano BioMOFs

Selain sintesis bioMOFs yang lebih biokompatibel, telah dikembangkan pula material bioMOFs berskala nanometer yang dapat difungsikan sebagai pengantar untuk agen penginderaan maupun molekul obat yang disebut *Nanoscale Metal-Organic Frameworks* (NMOF) (Ma *et al.*, 2010). Sistem nano memiliki beberapa kelebihan, yakni dapat meningkatkan aktivitas terapisnya, memperpanjang waktu hidup dari obat, menambah kelarutan obat yang hidrofobik, mengurangi potensi imunogenesitas, serta dapat melepas

obat secara kontinyu maupun secara cepat. Kelebihan sistem nano tersebut dapat meminimalisasi efek toksik obat. Selain itu, partikel skala nano dapat terkumpul secara pasif pada jaringan yang spesifik (seperti tumor) melalui efek permeabilitasnya. Berdasarkan efisiensi nanosistem secara klinis tersebut, nanoteknologi dapat digunakan untuk mengembangkan terapi yang baru maupun untuk menghasilkan nanosistem generasi berikutnya sebagai pengantar obat yang pintar (Shi *et al.*, 2010). MOFs dalam skala nano ini dapat diproduksi dengan inovasi metode sintesis misalnya melalui *microwave assisted synthesis* (Liu *et al.*, 2017) maupun sonokimia (Qiu *et al.*, 2008; Lestari *et al.*, 2018).

Aktivasi

Sebelum MOFs diaplikasikan, perlu dilakukan aktivasi untuk menghilangkan molekul air ataupun pelarut lain yang terikat sebagaimana *guest* pada porinya. Aktivasi secara konvensional dilakukan dengan pemanasan material MOFs pada kondisi vakum. Perlakuan ini dapat menghilangkan ikatan koordinasinya dengan pelarut seperti air secara menyeluruh (Vimont *et al.*, 2006). Namun di sisi lain, teknik sederhana ini menjadi pemicu hilangnya sebagian dan bahkan keseluruhan pori dari MOFs. Metode alternatif lain dilakukan oleh Eddaoudi *et al.* (2002), dimana MOFs diaktivasi dengan cara mengganti pelarut sisa pada MOFs dengan pelarut lain yang memiliki titik didih yang lebih rendah, baru kemudian pelarut tersebut dihilangkan. Sehingga dengan cara ini, porositas dari MOFs dapat dipertahankan. Namun pada beberapa kasus, metode penggantian pelarut ini tidak dapat menghasilkan luas permukaan pori seperti yang diharapkan. Cara lainnya dapat dilakukan melalui penggantian pelarut sisa selama sintesis MOFs dengan benzena kemudian penghilangan molekul benzena dengan pengondisian suhu yang rendah (*freeze-drying*) (Ma *et al.*, 2009).

Pada aplikasi MOFs sebagai pengantar obat, molekul obat tertentu dienkapsulasi melalui proses impregnasi. Ke *et al.* (2011), mensintesis material pengantar obat berupa komposit nanorod Fe₃O₄ dengan [Cu₃(BTC)₂] atau HKUST-1 untuk mengenkapsulasi obat nimesulide (NIM). NIM digabungkan dengan material komposit MOFs melalui pengadukan secara kontinyu selama 24 jam. Kapasitas *loading* obat dari material komposit berbasis MOFs ini mencapai 0,2 gram NIM per gram komposit dan terlepas secara keseluruhan setelah sebelas hari pada kondisi buffer. Nilai ini masih tergolong rendah jika dibandingkan penelitian terdahulu oleh Horcajada *et al.* (2006) yang berhasil mengenkapsulasi ibuprofen menggunakan MIL-100 dan MIL-101 melalui proses impregnasi, dimana kapasitas penyimpanannya mencapai 1,4 gram obat per gram material berpori. Jumlah ini juga lebih tinggi empat kali dibandingkan dengan material silika

(MCM-41) (He *and* Shi, 2011) dan sembilan kali lebih banyak daripada kapasitas penyimpanan maksimum dengan zeolit (Horcajada *et al.*, 2006). Modifikasi lain yang telah dilakukan berbasis MOFs HKUST-1 yakni pengompositan dengan Fe₃O₄ dan graphene oksida (GO). Tiga material gabungan ini menunjukkan peningkatan kapasitas *loading* secara sangat signifikan. Profil pelepasannya pun juga lebih lambat jika dibandingkan Fe₃O₄ saja maupun komposit HKUST-1/ Fe₃O₄. Dua fenomena ini terjadi karena adanya ikatan hidrogen yang terbentuk setelah penambahan GO yang menambah interaksi material pengantar dengan obat, sehingga penyimpanannya lebih banyak dan pelepasannya lebih lama (Li *et al.*, 2017). Banyaknya konsentrasi GO dan banyaknya lapisan yang ditambahkan, mempengaruhi kapasitas *loading* dan pelepasan ibuprofen, dan diperoleh kondisi paling baik pada penambahan GO 10% dengan lapisan GO sebanyak 20 (Li *et al.*, 2016).

Metode pengujian drug release

a. Simulasi pelepasan obat

Material MOFs yang ter-*loading* obat umumnya disimulasikan pada kondisi tertentu. Kondisi ini disesuaikan dengan lingkungan biologis di dalam tubuh, seperti keasaman lambung, kebasaaan dalam usus dan enzim. Maka pengujian dilakukan pada kondisi *Simulated Body Fluid* (SBF) yang merupakan sistem yang menyerupai sifat biologis tubuh dengan suhu 37 °C (Miller *et al.*, 2010). Simulasi dapat pula dilakukan pada *Phosphate Buffer Saline* (PBS) maupun *Bovine Serum Albumin* (BSA) (Horcajada *et al.*, 2010). Pada kondisi-kondisi tersebut, formulasi material pengantar yang diasosiasikan dengan obat dalam bentuk serbuk, pellet, tablet ataupun gel tidak secara cepat terlarut/ terdegradasi akan tetapi melalui proses yang berlangsung secara terus-menerus dari beberapa jam, hari, minggu atau lebih lama dari itu. Rentang ini dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti struktur, komposisi, ukuran partikel, dan formulasinya (Hinks *et al.*, 2010). Kuantitas obat yang terlepas dianalisa secara periodik menggunakan uv-vis spektrofotometer pada panjang gelombang tertentu, tergantung pada obat yang digunakan. Obat doxorubicin teridentifikasi pada panjang gelombang 460 nm sedang ibuprofen pada 264 nm (Sun *et al.*, 2017). Metode lainnya seperti yang telah diteliti oleh Bernini *et al.* (2014) yakni menggunakan simulasi *Grand Canonical Monte Carlo* (GCMC). Model simulasi ini telah divalidasi dengan data eksperimen adsorpsi ibuprofen dan pelepasannya pada MIL-53, MIL-100, dan MIL-101. GCMC mampu memprediksi performa makroskopis dari material berpori, dan informasi yang detail mengenai struktur dan termodinamika selama proses berlangsung.

b. *In Vivo*

Pengaplikasian MOFs pada bidang medis dibutuhkan pemahaman mengenai bagaimana proses pengantarannya, distribusinya, metabolisme/degradasinya, dan parameter yang berhubungan dengan toksisitas material. Maka kajian ini dilakukan dengan rute intravena pada tikus. Dosis yang digunakan hingga 220 mg kg^{-1} untuk nano-MOFs besi karboksilat yang berbeda struktur maupun ligannya, seperti endogenus-eksogenus, hidrofobik-hidrofilik, maupun linker alifatik-aromatik. Penyelidikan mengenai toksikologinya dilakukan selama tiga bulan setelah injeksi intravena, dengan memantau beberapa parameter seperti berat tubuh, tingkah laku hewan, organ, aktivitas enzim, dan serum biokimia (Horcajada *et al.*, 2010). Adapun kajian biodistribusi material dilakukan dengan mengkuantifikasi jumlah logam maupun linker pada berbagai jaringan menggunakan *Atomic Absorption Spectroscopy* (AAS) untuk logamnya dan *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) untuk analisa kuantitatif dari linker senyawa organik.

c. *In Vitro*

Selain pengujian *in vivo*, material MOFs yang diaplikasikan pada bidang medis perlu dilakukan pengujian secara *in vitro* untuk mengetahui aktivitasnya dalam menghambat pertumbuhan virus maupun bakteri pada sel yang sakit. Cytotoksitas MIL-100 yang di-*loading* busulfan diuji dengan sel leukemia manusia (CCRF-CEM) dan *human multiple myeloma* (RPMI-8226) yang diperbandingkan dengan MIL-100 dan busulfan saja. Hasilnya MIL-100 dapat menghantarkan secara keseluruhan busulfan yang ter-*loading* dalam pori material. MIL-100 ter-*loading* azidothymidine trifosfat diuji dengan *human Peripheral Blood Mononuclear Cells* (PBMCs) dari darah sehat yang diinjeksi virus HIV-1-LAI. Penghambatan atau sifat anti-HIV ditunjukkan pada material MIL-100 yang mengandung azidothymidine trifosfat ini dengan persentase inhibisi mencapai 90% (Rieter *et al.*, 2006).

STUDI MOFs SEBAGAI PELAPIS/ ENKAPSULASI BEBERAPA OBAT

Cu-BTC dengan 5-Fluoracil

Penggabungan Cu-BTC dengan 5-Fluoracil yang merupakan obat kanker payudara bertujuan untuk memperlambat pelepasan obat. Cu-BTC: 5-FU diuji aktivitas cytotoksitasnya dengan sel kanker tipe NCI-H292 (*human pulmonary mucoepidermoid carcinoma*), MCF-7 (*human breast adenocarcinoma*), HT29 (*human colorectal adenocarcinoma*), dan HL60 (*human promyelocytic leukemia cells*). Hasil tabel 1, Cu-

BTC: 5-FU, dan 5-Fluoracil memperlihatkan aktivitas cytotoksik melawan sel MCF-7 dan HL-60. Nilai IC_{50} untuk MCF-7 menjadi sangat rendah yakni hanya 1,735 mg/ mL ketika obat digabungkan dengan MOFs jika dibandingkan dengan MOFs saja atau obat saja. Hal ini berhubungan dengan pelepasan obat yang lebih lama. Hal ini mengindikasikan sifat anti kanker yang lebih baik setelah digabungkan menjadi MOFs. Penurunan yang sama terjadi juga pada sel HL-60. Nilai IC_{50} menurun secara signifikan, menandakan bahwa obat yang digabungkan dengan Cu-BTC menunjukkan sifat obat yang lebih baik.

Pelepasan obatnyapun menjadi lebih lambat yakni mencapai 48 jam dengan persentase obat terlepas sebesar 82%. Sehingga obat 5-Fluoracil yang terasosiasi dengan Cu-BTC sangat berpotensi digunakan untuk sarana pengobatan kanker yang lebih baik (Lucena *et al.*, 2013).

Tabel 1. Nilai IC_{50} dibanding sel tumor lain (Lucena *et al.*, 2013)

Sel Uji	Cu-BTC	5-FU	Cu-BTC/ 5-FU
MCF-7	3.49	20	1.735
HT-29	>25	>25	>25
HL-60	>25	8.601	4.615
NCI-H292	>25	>25	>25

MIL-53(Fe) dan MIL-53(Cr) dengan ibuprofen

Penelitian Horcajada *et al.* (2008) menggunakan dua senyawa yakni padatan MIL-53(Cr) yang dikenal toksik dan senyawa yang tingkat toksiknya lebih rendah yakni MIL-53(Fe) yang digabungkan dengan obat ibuprofen. Berdasarkan parameter yang diuji, penambahan temperatur maupun pengulangan impregnasi tidak mempengaruhi kapasitas *loading* obat. Sebaliknya, sifat dari pelarut, waktu kontak, dan rasio ibuprofen dengan padatan berpori memberikan pengaruh yang besar terhadap jumlah adsorpsi obat. Kadar ibuprofen yang teradsorpsi hingga akhir bergantung pada afinitas relatif antara pelarut, ibuprofen, dan material berporinya. Pelarut yang lebih sering digunakan untuk ibuprofen adalah pelarut non polar seperti heksan dibandingkan dengan etanol. Ibuprofen yang teradsorpsi akan lebih banyak jika perbandingan ibuprofen dengan material berpori meningkat, dan diperoleh nilai optimal 3:1. Selain itu, waktu kontak juga penting. Adsorpsi ibuprofen secara maksimum diperoleh setelah proses impregnasi selama tiga hari. Ketika ibuprofen direaksikan, gugus COOH dan OH pada *framework* secara kuat berinteraksi. Pada profil pelepasannya, kedua material memiliki waktu kestabilan yang berbeda. Material MIL-53(Cr) stabil pada hari ke 10, sedang MIL-53(Fe) sudah stabil pada hari ke empat.

Zn(II) dan benzena 1,3,5-tri karboksilat sebagai pengantar ibuprofen

Telah disintesis MOFs berbasis Zn(II) dengan linker organik berupa benzena 1,3,5 trikarboksilat (BTC) (Lestari *et al.*, 2018). Metode yang ditempuh untuk mendapatkan $[Zn_3(BTC)]_2$ adalah melalui metode elektrokimia dan sonokimia. Kedua metode tersebut menggunakan pelarut yang sama yakni campuran etanol dan air (1:1). Sintesis secara elektrokimia dilakukan dengan tegangan 15 Volt. Sedangkan sintesis melalui metode sonokimia dengan bantuan gelombang ultrasonik berfrekuensi 40 kHz, divariasikan waktu reaksinya, 30, 60 dan 90 menit. Meskipun bahan penyusunnya sama, perbedaan metode sintesis dan waktu reaksi akan menghasilkan MOFs yang berbeda ukuran, bentuk partikel, kemampuan adsorpsi, dan profil pelepasan obat. Ukuran partikel $[Zn_3(BTC)]_2$ yang diperoleh dari sintesis metode elektrokimia cenderung lebih besar ukuran partikelnya ($18,43 \pm 8,10 \mu m$) dibandingkan $[Zn_3(BTC)]_2$ hasil metode sonokimia yang hanya berkisar $89,3 \pm 23,29 nm$ dan $112,94 \pm 29,06 nm$. Selain itu dari morfologinya menunjukkan bentuk partikel yang berbeda. Sintesis dengan metode elektrokimia menghasilkan material yang berbentuk kristal balok dengan ukuran berskala mikro, sedangkan dari metode sonokimia, dihasilkan bentuk partikel berupa bulat (*spherical*), kotak, dan agglomerat dengan ukuran berskala nano untuk waktu reaksi 30, 60, dan 90 menit secara berturut-turut. Kapasitas adsorpsi material $[Zn_3(BTC)]_2$ dari metode elektrokimia terhadap ibuprofen sebanyak 285,20 mg (94,91%). Ibuprofen yang ter-*loading* pada $[Zn_3(BTC)]_2$ dari metode sonokimia selama 30 menit mencapai 285,48 mg atau 95%, dan sebanyak 285,29 mg atau 94,94% untuk material dengan lama sonikasi 60 menit. Setelah dilakukan *loading* ibuprofen selama tiga hari, pelepasan lambat obat ibuprofen dari MOFs, diuji secara *in vitro* pada kondisi PBS. Persentase profil pelepasan 85,88% ibuprofen kontrol terjadi pada 24 jam pertama. Setelah dienkapsulasi dengan $[Zn_3(BTC)]_2$, persentase pelepasan ibuprofen pada 24 jam, hanya 25,74% dan 25,38% saja untuk MOFs hasil sintesis dari metode elektrokimia dan sonokimia secara berturut-turut. Penurunan nilai ini menunjukkan bahwa dengan adanya enkapsulasi obat ibuprofen dengan material pengantar obat, degradasi obat secara cepat dapat dicegah.

MIL-53, MIL-101, SBA-15 dengan acetaminophen, progesteron, dan stavudin

Pengantaran obat yang konvensional memiliki kekurangan seperti rendahnya spesifisitas terhadap jaringan yang sakit, perlunya dosis yang tinggi dan sering, serta memunculkan efek samping. Senyawa mikropori MIL-53(Fe), mesopori MIL-101, SBA-15 sebagai matriks pada adsorpsi dan pengantaran obat untuk acetaminophen,

acetaminophen, progesteron, dan stavudin telah disintesis oleh Gordon *et al.* (2015). Kadar *loading* obat 20 wt % telah tercapai melalui prosedur impregnasi.

Pelepasan obat secara keseluruhan senyawa stavudin dari MIL-101 membutuhkan waktu lima hari. Progesteron dilepas secara keseluruhan setelah tiga hari sedang acetaminophen setelah dua hari. Pori MIL-53(Fe) menyumbang *loading* obat sebesar 20%, 16%, dan 7% (b/b) untuk acetaminophen, stavudin, and progesteron secara berturut-turut. Beberapa obat yang secara sukses berasosiasi dengan MIL-53(Fe), terlepas secara lambat yakni enam hari untuk acetaminophen, dan lima hari untuk stavudin dan progesteron. Pelepasan obat dari MIL-101 yang cenderung lebih cepat ini dikarenakan ukuran pori yang dimiliki lebih besar dan interaksi *host-guest*-nya lemah. Sedangkan meskipun MIL-53(Fe) porinya cenderung kecil, tapi fleksibilitas porinya mendukung untuk penyimpanan obat. Profil pelepasan SBA-15 lebih cepat dari kedua material MOFs yang lain. Acetaminophen dan stavudin dilepas secara keseluruhan dari SBA-15 dengan waktu kurang dari satu jam. Sedang progesteron dilepas secara keseluruhan setelah empat jam.

Nanopartikel magnetit termodifikasi-MOFs untuk pengantaran letrozole

Hashemipour *et al.* (2017) mensintesis magnetit (Fe_3O_4) dari prekursoranya $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ and $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ yang kemudian dimodifikasi dengan hidrolisis tetraethyl orthosilicate (TEOS) sehingga diperoleh $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{SiO}_2$. Senyawa tersebut direaksikan kembali dengan reagen (3-Aminopropyl)triethoxysilane (APTMS) untuk menambahkan gugus amino menjadi $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{SiO}_2\text{-NH}_2$. Magnetit termodifikasi ini lalu digabungkan dengan $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COOH}) \cdot \text{H}_2\text{O}$ dan benzena asam trikarboksilat (BTC) menjadi $(\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{SiO}_2\text{-NH}_2)\text{MOFs}$ dan diuji kemampuan dalam menyimpan dan menghantarkan obat letrozole. Letrozole adalah salah satu inhibitor aromatik yang lebih baik aktivitasnya dibandingkan tamoxifen dalam penanganan kanker payudara. Komposit memiliki ukuran partikel 20-50 nm, berbentuk bulat, sangat berpori, dan membentuk aglomerasi. Bentuknya yang bulat dan ukuran partikel yang sangat kecil (berskala nano) menyebabkan tingginya kemampuan distribusi dan meningkatkan konsentrasinya dalam pembuluh darah. Hal ini mencegah terjadinya interaksi material dengan sel endotel sehingga memperpanjang waktu hidup dari material. $\text{Fe}_3\text{O}_4 / [\text{Cu}_3(\text{BTC})_2]$ yang telah disintesis, diuji kemampuan adsorpsi/enkapsulasi obatnya pada variasi pH 3 sampai 8 dan diperoleh kondisi pH optimum 5 dengan kandungan letrozole yang teradsorb sebanyak 8,4 mg/g. Variasi waktu hingga 60 menit pada kondisi pH 5 dalam proses adsorpsi letrozole, menunjukkan terjadinya adsorpsi 70% dari 20 mg/L letrozole yang dicapai pada menit pertama. Pelepasan obatnya diuji pada dua kondisi simulasi yakni pH 1,2 yang mewakili kondisi

lambung dan 7,4 yang menyerupai pH dalam usus. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 44% letrozole dapat terlepas pada pH 1,2 setelah 30 menit. Adapun pada kondisi pH 7,4, sebanyak 80% letrozole dapat terlepas dengan waktu relatif lebih lama yakni 15 jam.

MIL-100(Fe) dengan aspirin

Metode pengapsulan obat pada material pengantar, seperti yang dijelaskan pada bab sebelumnya dapat ditempuh dengan penggabungan agen biomedis secara langsung maupun dengan penggabungan secara *post synthesis*. Singco *et al.* (2016) melakukan penelitian mengenai pengapsulan obat aspirin dengan material pengantar MIL-100(Fe). MIL-100(Fe) yang telah disintesis, dilakukan penggabungan secara *post synthesis* dengan aspirin. Ukuran aspirin yang relatif kecil yakni 0,41 nm memungkinkannya masuk pada MIL-100(Fe) yang memiliki ukuran pori 1,8 dan 2,3 nm. Kapasitas adsorpsi N₂ material awal MIL-100(Fe) menurun sebesar 32% apabila dibandingkan dengan kapasitas adsorpsi isoterm N₂ MIL-100(Fe) *ter-loading* aspirin (ASA@MIL-100(Fe)). Penurunan ini mengindikasikan bahwa aspirin secara sukses telah masuk pada pori material pengantar. Selain itu dari analisa TOF MS, diketahui bahwa aspirin yang *ter-loading* setelah impregnasi mencapai 181%. Uji pada kondisi PBS dengan suhu 37 °C, membutuhkan waktu 14 hari untuk pelepasan obatnya.

Prosedur lain juga dilakukan dengan menggabungkan aspirin secara langsung seperti prinsip bio-MOFs. Aspirin direaksikan bersamaan ketika sintesis *de novo*, sehingga aspirin bertindak sebagai *linker* organik disamping asam trimesat pada MIL-100(Fe). Kelebihan dari teknik ini adalah tidak bergantungnya obat yang akan dikapsulasi dengan ukuran pori dari material pengantar, karena obat sudah secara langsung terikat pada rangka. Kedua material ini diuji pelepasan aspirinnya pada dua kondisi pH yakni 1,2 dan 7,4. Difusi aspirin dari material pengantar cenderung lebih lambat pada kondisi asam namun lebih cepat ketika pH-nya 7,4. Penggabungan aspirin baik secara *post synthesis* maupun langsung, sama-sama berpotensi sebagai material pengkapsul obat yang dapat mencegah degradasi obat ketika berinteraksi dengan sistem pencernaan yang membuat jumlah yang tertransport dalam darah berkurang (Singco *et al.*, 2016).

MOFs dengan ligan campuran sebagai pengantar ibuprofen dan doxorubicin

MOFs [Cu₃(BTC)₂] yang disintesis dari prekursor Cu dengan ligan H₃BTC merupakan material berpori yang dapat diaplikasikan sebagai pengantar obat 5-Fluoracil (Lucena *et al.*, 2013). Menggunakan senyawa dasar MOFs yang sama, Sun *et al.* (2017) juga meneliti karakteristik Cu-BTC sebagai material pengantar obat ibuprofen (Ibu) dan doxorubicin (Dox). Kebaruan lain pada penelitian ini adalah penambahan ligan asam

isofталат pada sintesis Cu-BTC. Empat variasi senyawa yang disintesis diantaranya, prekursor Cu^{2+} dengan 100% ligan asam isofталат (MOFs 1), 40% BTC dan 60% asam isofталат (MOFs 2), 70% BTC dan 30% asam isofталат (MOFs 3), serta 100% ligan BTC (MOFs 4) disintesis dengan metode hidrotermal. Impregnasi dengan obatnya dilakukan hingga 72 jam. Hasil analisis kuantitatif obat ibuprofen yang ter-*loading*, MOFs 4 menunjukkan jumlah ibuprofen paling rendah dibandingkan variasi lainnya. Berbeda dengan obat doxorubicin, hasil *loading* terendah ada pada MOFs 1. Kapasitas ibuprofen dan doxorubicin paling tinggi, tercapai ketika komposisi BTC:asam isofталatnya 2:3 atau pada MOFs 2. Hasil pengukuran pori menunjukkan ukuran pori untuk MOFs 1 mencapai 14,67 nm, sedang MOFs 2 2,12 nm, MOFs 3 2,09, dan MOFs 4 2,28 nm. Relatif besarnya ukuran pori MOFs 1 maupun MOFs 4 merupakan salah satu faktor rendahnya kapasitas *loading* obat meskipun waktu kontaknya 72 jam. Obat akan tersimpan dalam pori material, jika ukuran pori dengan ukuran obatnya cocok. Selain itu interaksi antara gugus karboksil dengan ibuprofen menjadi faktor lain, mempunyai obat dapat terenkapsulasi dalam material pengantar. Uji pelepasan Dox dilakukan pada beberapa kondisi pH yakni 3,8; 5,8; dan 7,4 dalam PBS bersuhu 37 °C. Profil pelepasan yang optimum dicapai ketika kondisi asam (pH 3,8), sedangkan pada dua kondisi pH lain, hanya dapat melepas obat Dox < 30% meski sudah 80 jam. Uji pelepasan ibuprofen pada pH 7,4 untuk MOFs 1 dan 2 mampu melepas ibuprofen 100%, sedang MOFs 3 dan 4 berturut-turut 90% dan 70%. Hasil uji cytotoxicitas keempat MOFs terhadap sel HEK 293A menunjukkan persentase sel hidup (*cell viability*) lebih dari 82%, sehingga keempat senyawa pengantar yang digunakan sifat toksisitasnya rendah.

Zn-BDC pengantar obat doxorubicin

Doxorubicin adalah salah satu obat yang digunakan di bidang medis onkologi sebagai untuk pembunuh sel tumor. Agen antineoplastik ini adalah obat kemoterapi kelas antrasiklin yang diproduksi dari bakteri *Streptomyces peuitius*. Kajian mengenai obat ini, ditemukan terjadinya penurunan kadar secara cepat pada level plasma, sehingga pelapisan doxorubicin diperlukan untuk mencegah degradasi obat ini. Sejalan dengan Sun *et al.* (2017), Vasconcelos *et al.* (2017) juga menguji senyawa MOFs untuk pengantaran obat doxorubicin, hanya saja MOFs yang disintesis adalah $[\text{Zn}(\text{BDC})(\text{H}_2\text{O})_2]_n$ atau Zn-BDC.

Hasil simulasi komputasi untuk Zn-BDC menunjukkan adanya ikatan hidrogen juga interaksi π - π *stacking* yang terjadi antara cincin aromatik pada susunan lapisannya yang zig zag. Interaksi π - π inilah yang menjanjikan interaksi yang kuat jika digabungkan

dengan obat doxorubicin yang juga memiliki cincin aromatis. Sehingga obat ini dapat bergabung pada permukaan maupun tersisip diantara dua lapis lamelar Zn-BDC.

Analisis hasil pengapsulan doxorubicin menunjukkan, bahwa pada setiap 0,1 g Zn-BDC terkandung 0,017 g doxorubicin. Pelepasan doxorubicin dari Zn-BDC sebesar 51,4% dicapai selama 48 jam. Profilnya cenderung baik karena tidak mengalami efek ledakan (*burst effect*) atau pelepasan obat dengan sangat cepat. Uji *in vitro* sitotoksisitas DOXO@ZnBDC terhadap HT29, MCF-7, dan NCI-H-292 menunjukkan nilai 72,6%, 47,4%, dan 77%. Nilai tersebut mengindikasikan aktivitas inhibisi. Apabila 1-20% maka aktivitasnya nol, 20-50% berarti aktivitas rendah, aktivitas moderat jika 50-70%, dan aktivitas signifikan jika 70-100%, sehingga DOXO@ZnBDC memiliki aktivitas inhibisi yang signifikan dalam mencegah pertumbuhan sel HT29 dan NCI-H-292.

Komposit magnetik Fe₃O₄/Cu-BTC/GO sebagai pengantar obat ibuprofen

Li *et al.* (2017) melakukan sintesis Fe₃O₄/Cu-BTC/GO secara satu tahap dengan metode solvotermal. Komposit ini dikaji kemampuan adsorpsi obat ibuprofen dan profil pelepasannya diperbandingkan dengan Fe₃O₄ saja dan Fe₃O₄/Cu-BTC. Proses adsorpsi ibuprofen dilakukan selama 72 jam pada suhu ruang dengan pelarut sikloheksana. Setelah pengeringan pada suhu 70 °C, dijalankan uji pelepasan ibuprofen pada kondisi PBS. Kapasitas *loading* ibuprofen oleh material Fe₃O₄ tergolong kurang memuaskan yakni sekitar 10 mg/g. Namun, terjadi peningkatan yang sangat signifikan setelah ditambahkan Cu-BTC menjadi Fe₃O₄/Cu-BTC, yakni hingga 70 mg/g. Ibuprofen yang tersimpan lebih banyak lagi dicapai ketika material tersebut dikompositkan dengan GO (graphene oksida), nilainya lebih dari 90 mg/g. Tingginya persentase *loading* obat ini, dikarenakan keberadaan pori pada Cu-BTC, mode satu lapis dari GO, luasnya area, dan adanya gugus karbonil dan hidroksil yang dapat mengadakan interaksi ikatan hidrogen sehingga ibuprofen tidak hanya berada pada pori tapi juga dapat mengadakan interaksi dengan material pengantar obat.

Profil pelepasan ibuprofen pada Fe₃O₄ terjadi sangat cepat, sedangkan untuk komposit Fe₃O₄/Cu-BTC dan Fe₃O₄/Cu-BTC/GO memiliki profil pelepasan yang lebih baik. Pelepasan ibuprofen mendekati 100% terjadi secara sangat cepat pada 12 jam pertama untuk material magnetik. Sebanyak 93% ibuprofen terlepas dari Fe₃O₄/Cu-BTC memerlukan waktu 60 jam, dan pada jam yang sama, jumlah ibuprofen yang terlepas dari komposit Fe₃O₄/Cu-BTC/GO adalah 81%. Adapun pada jam ke 12, pelepasan ibuprofen dari Fe₃O₄/Cu-BTC dan Fe₃O₄/Cu-BTC/GO secara berturut-turut yakni 60% dan 40%. Hasil pengujian ini menunjukkan bahwa penambahan MOFs Cu-BTC maupun Cu-BTC/

GO, melalui keberadaan pori dan interaksi hidrogen yang dapat terjadi, mampu meningkatkan jumlah ibuprofen yang terserap dan memperlambat proses pelepasan ibuprofen tersebut (Li *et al.*, 2017).

KESIMPULAN

Pengembangan MOFs sebagai pengantar dan pelepas lambat obat telah banyak dilakukan, sampai saat ini. Variasi yang umum menitikberatkan pada pengkombinasian berbagai macam organik *linker* dan ion logam untuk menyesuaikan ukuran pori, stabilitas, maupun interaksi yang diinginkan. Peneliti-peneliti juga telah melakukan kajian pengapsulan obat-obat tertentu dengan variasi material MOFs-nya, dan menunjukkan kemampuan adsorpsi, waktu pelepasan obat, interaksi antara MOFs dengan obat, serta stabilitas yang berbeda. Prinsip sintesis material MOFs sebagai pengantar dan pelepas lambat obat harus bebas dari unsur toksik sehingga tidak membahayakan tubuh, bersifat *biocompatible* dan *biodegradable* sehingga setelah melepas obat, material pembawa dapat terurai dengan sendirinya dengan tidak membahayakan tubuh. Selain itu, sistem yang terus dikembangkan yakni material dibuat berskala nano agar dapat masuk ke dalam jaringan sel tubuh yang sakit secara lebih mudah maupun dengan cara mengkompositkan dengan beberapa material berpori lain seperti grafit oksida maupun silika dan senyawa paramagnetik seperti Fe₃O₄ untuk meningkatkan luas permukaan dan stabilitas untuk adsorpsi biomolekul dan dapat dengan mudah dikumpulkan dengan medan magnet luar.

DAFTAR PUSTAKA

- Abid, H.R., Tian, H., Ang, H.M., Tade, M.O., Buckley, C.E. and Wang, S., 2012. Nanosize Zr-Metal Organic Frameworks (UiO-66) for Hydrogen and Carbon Dioxide storage. *Chemical Engineering Journal* 187, 415-420.
- Allendorf, M.D., Bauer, C.A., Bhakta, R.K. and Houk, R.J.T., 2009. Critical Review: Luminescent Metal Organic Frameworks. *Chemical Society Reviews* 38, 1330–1352.
- Bangham, A.D. and Horne, R.W., 1964. Negative Staining of Phospholipids and Their Structural Modification by Surface-active Agents as Observed in the Electron Microscope. *Journal of Molecular Biology* 8, 660–668.
- Bernini, M.C., Jimenez, D.F., Pasinetti, M., Pastor, A.J.R. and Snurr, R.Q., 2014. Screening of Bio-Compatible Metal–Organic Frameworks as Potential Drug Carriers using Monte Carlo Simulations. *Journal of Materials Chemistry B* 2, 766-774

- Cho, H.Y., Yang, D.A., Kim, J., Jeong, S.Y., and Ahn, W.S., 2012. CO₂ Adsorption and Catalytic Application of Co-MOF-74 Synthesized by Microwave Heating. *Catalysis Today* 185, 35-40.
- Eddaoudi, M., Kim, J., Rosi, N., Vodak, D., Wachter, J., O’Keeffe, M., and Yaghi, O.M. 2002. Systematic Design of Pore Size and Functionality in Isorecticular MOFs and Their Application in Methane Storage. *Science* 295, 469–472.
- Fromm, K.M., 2008. Coordination Polymer Network with S-Block Metal Ions. *Coordination Chemistry Reviews* 252, 856-885.
- Gordon, J., Kazemian, H., and Rohani, S., 2015. MIL-53(Fe), MIL-101, and SBA-15 Porous Materials: Potential Platforms for Drug Delivery. *Materials Science and Engineering C* 47, 172–179.
- Goyer, R.A., 1996. *Toxic Effects of Metals, In Casarett & Doull’s Toxicology, The Basic Science of Poisons*. Klaassen, C.D., McGraw Hill Health Professions Division, ISBN 0071054766.
- Hashemipour, S. and Panahi, H.A., 2017. Fabrication of Magnetite Nanoparticles Modified with Copper Based Metal Organic Framework for Drug Delivery System of Letrozole. *Journal of Molecular Liquids*, doi: 10.1016/j.molliq.2017.07.127.
- He, Q. and Shi. J., 2011. Mesoporous Silica Nanoparticle based Nano Drug Delivery Systems: Synthesis, Controlled Drug Release and Delivery, Pharmacokinetics and Biocompatibility. *Journal of Materials Chemistry* 21, 5845-5855.
- Hinks, N.J., McKinlay, A.C., Xiao, B., Wheatley, P.S., and Morris, R.E., 2010. Metal Organic Frameworks as NO Delivery Materials for Biological Applications. *Microporous and Mesoporous Materials* 129, 330 – 334.
- Horcajada, P., Alvarez, C.M., Ramila, A., Pariente, J.P., and Regí, M.V., 2006. Controlled Release of Ibuprofen from Dealuminated Faujasites. *Solid State Science* 8 (12), 1459-1465.
- Horcajada, P., Chalati, T., Serre, C., Gillet, B., Sebrie, C., Baati, T., Eubank, J.F., Heurtaux, D., Clayette P., Kreuz, C., Chang, J., Hwang, Y.K., Marsaud, V., Bories, P.N., and Cynober, L., 2010. Porous Metal-Organic Frameworks Nanoscale Carriers as Potential Platform for Drug Delivery and Imaging. *Nat. Mat* 9, 172-178.
- Horcajada, P., Serre, C., Regí, M.V., Sebban, M., Taulelle, F. and Férey, G., 2006. Metal Organic Frameworks as Efficient Materials for Drug Delivery. *Angewandte Chemie International Edition* 45 (36), 5974-5978.
- Horcajada, P., Serre, C., Regí, M.V., Sebban, M., Taulelle, F., and Férey, G., 2008. Porous Metal-Organic Frameworks for a Controlled Drug Delivery. *Journal of the American Chemical Society* 130, 6774–6780.
- Joaristi, A.M., Juan-AlcanPiz, J., Serra-Crespo, P., Kapteijn, F., and Gascon. J., 2012. Electrochemical Synthesis of some Archetypical Zn²⁺, Cu²⁺ and Al³⁺ Metal Organic Frameworks. *Crystal Growth* 12, 3489-3498.

- Kathryn, M., Taylor, L., Jin, A., and Lin, W., 2008. *Angewandte Chemie International Edition* 47, 7722–7725.
- Ke, F., Yuan, Y.P., Qiu, L.G., Shen, Y.H., Xie, A.J., Zhu, J.F., Tianc, X.Y., and Zhang, L.D., 2011. Facile Fabrication of Magnetic Metal-Organic Frameworks Nanocomposites for Potential Targeted Drug Delivery. *Journal of Materials Chemistry* 21, 3843-3848.
- Lee, J.Y., Farha, O.K., Roberts, J., Scheidt, K.A., Nguyen, S.T, and Hupp, J.T., 2009. Review: Metal Organic Frameworks as Catalysts. *Chemical Society Reviews* 38, 1450–1459.
- Lestari, W.W., Arvinawati, M., Martien, R., and Kusumaningsih, T., 2018. Green and Facile Synthesis of MOF and Nano MOF Containing Zinc(II) and Benzen 1,3,5-Tri Carboxylate and Its Study in Ibuprofen Slow-Release. *Materials Chemistry and Physics* 204, 141-146.
- Li, H., Eddaoudi, M., O’Keeffe, M. and Yaghi, O.M., 1999. Design and Synthesis of an Exceptionally Stable and Highly Porous Metal Organic Frameworks. *Nature* 402, 276-279.
- Li, L., Liu, Y., Sun, K., He, Y., Liu, L., 2017. One Step Synthesis of Magnetic Composite Fe₃O₄/Cu-BTC/GO. *Materials Letters* 197, 196–200
- Li, L., Wu, Y.Q., Sun, K.K., Zhang, R., Fan, L., Liang, K.K., and Mao, L.B., 2016. Controllable Preparation and Drug Loading Properties of Core-Shell Microspheres Fe₃O₄@MOFs/GO. *Materials Letters* 162, 207-210
- Liu, B., He, Y., Han, L., Singh, V., Xu, X., Guo, T., Meng, F., Xu, X., York, P., Liu, Z., and Zhang, J., 2017. Microwave-Assisted Rapid Synthesis of γ -Cyclodextrin Metal–Organic Frameworks for Size Control and Efficient Drug Loading. *Crystal Growth Design* 17, 1654–1660
- Lucena, F.R.Q.S, Larissa, C.C., Rodrigues, M.D., Silva, T.G., Pereira, V.R.A., Militaño, G.C.G., Fontes D.A.F., Pedro, J.R.N., Silva, F.F., and Nascimento, S.C., 2013. Induction of Cancer Cell Death by Apoptosis and Slow Release of 5-fluoracil from Metal-Organic Frameworks Cu-BTC. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 67, 707–713.
- Ma, L.Q., Falkowski, J.M., Abney, C., and Lin, W.B., 2010. A Series of Isorecticular Chiral Metal-Organic Frameworks as a Tunable Platform for Asymmetric Catalysis. *Nat. Chem.* 2, 838–846.
- Ma, L., Jin, A., Xie, Z., and Lin, W., 2009. Freeze Drying Significantly Increases Permanent Porosity and Hydrogen Uptake in 4,4-Connected Metal Organic Frameworks. *Angewandte Chemie International Edition* 48, 9905–9908.
- Miller, S.R., Heurtaux, D., Baati, T., Horcajada, P., Grenèche, J.M., and Serre., 2010. Biodegradable Therapeutic MOFs for The Delivery of Bioactive Molecules. *C. Chemical Communication* 46, 4526-4528.

- Mueller, U., Schubert, M., Teich, F., Puetter, H. Schierledantt, K., and Pastre, J., 2006. Application: Metal Organic Frameworks Prospective Industrial Applications. *Journal of Materials Chemistry* 16, 626-636.
- Qiu, L.G., Li, Z.Q., Wu, Y., Wang, W., Xu, T., and Jiang, Xia, 2008, Facile Synthesis of Nanocrystals of a Microporous Metal–Organic Framework by an Ultrasonic Method and Selective Sensing of Organoamines. *Chemical Communications*, 3642–3644
- Riehemann, K., Schneider, S.W., Luger, T.A., Godin, B., Ferrari, M., and Fuchs, H. 2009. Review: Nanomedicine-Challenge and Perspective. *Angewandte Chemie International Edition* 48, 872–897.
- Rieter, W.J., Pott, K.M., Taylor, K.M.L., and Lin, W., 2008. Nanoscale Coordination Polymers for Platinum-Based Anticancer Drug Delivery. *Journal of the American Chemical Society* 130, 11584–11585.
- Rieter, W.J., Taylor, K.M.L., An, H., Lin, W., and Lin, W., 2006. Nanoscale Metal-Organic Frameworks as Potential Multimodal Contrast Enhancing Agents. *Journal of the American Chemical Society* 128, 9024–9025.
- Rocca, J.D., Liu, D., and Lin, W., 2011. NMOFs for Biomedical Imaging dan Drug Delivery. *Accounts of Chemical Research* 44 (10), 957–968.
- Rosi, N.L., Eckert, J., and Eddaodi, M., 2003. Hydrogen Storage in Microporous Metal Organic Frameworks. *Science* 300 , 1127–1129.
- Seo, Y.K., Hundal, G., Jang, I.T., Hwang, Y.K., Jun, C.H. and Chang, J.S., 2009. Microwave Synthesis of Hybrid Anorganic-Organic Materials Including Porous Cu₃(BTC)₂ from Cu(III)-Trimesat Mixture. *Microporous Mesoporous Materials* 119 (1), 331-337.
- Shi, J., Votruba, A.R., Farokhzad, O.C., and Langer, R., 2010. Nanotechnology in Drug Delivery and Tissue Engineering: From Discovery to Applications. *Nano Letter* 10, 3223–3230.
- Sindoro, M., Yanai, N., Jee, A., and Granick, S., 2014. Colloidal-Sized Metal-Organic Frameworks: Synthesis and Application. *Accounts of Chemical Research* 47 (2), 459–469.
- Singco, B., Liu, L.H., Chen, Y.T., Shih, Y.H., Huang, H.Y., and Lin, C.H., 2015. Approaches to Drug Delivery: Confinement of Aspirin In MIL-100(Fe) and Aspirin in The De Novo Synthesis of Metal-Organic Frameworks. *Microporous and Mesoporous Materials*, doi: 10.1016/j.micromeso.2015.08.017.
- Sun, C.Y., Qin, C., Wang, X.L., and Su, Z.M., 2013. Review: Metal Organic Frameworks as Potential Drug Delivery Systems. *Expert Opinion on Drug Delivery* 10 (1), 89-101.
- Sun, K., Li, L., Yu, X.L., Liu, L., Meng, Q., Wang, F., and Zhang, R., 2017. Functionalization of Mixed Ligand Metal Organic Frameworks as The Transport Vehicles for Drugs. *Journal of Colloid and Interface Science* 486, 128–135

- Taylor, K.M.L., Della, R.J., Xie, Z., Tran, S., and Lin, W., 2009. Postsynthetic Modifications of Iron-Carboxylate Nanoscale Metal Organic Frameworks for Imaging and Drug Delivery. *Journal of the American Chemical Society* 131, 14261–14263.
- Taylor, K.M.L., Rieter, W.J., and Lin, W., 2008. Manganese-based Nanoscale Metal-Organic Frameworks for Magnetic Resonance Imaging. *Journal of the American Chemical Society* 130, 14358–14359.
- Taylor, K.M.L., Rocca, J.D., Huxford, R.C., Lin, W., 2010. Feature Article: Hybrid Nanomaterials for Biomedical Applications. *Chemical Communication* 46, 5832-5849.
- Tranchemontagne, D.J., Cortes, J.L.M., O'Keeffe, M., and Yaghi, O.M., 2009. Review: Secondary Building Units, Nets and Bonding in the Chemistry of Metal-Organic Frameworks. *Chemical Society Reviews* 38 1257–1283.
- Vasconcelos, I.B., Wanderley, K.A., Rodrigues, N.M., da Costa Jr., N.B., Freire, R.O., Junior, S.A., 2016. Host-guest Interaction of ZnBDC-MOF + Doxorubicin: A Theoretical and Experimental Study. *Journal of Molecular Structure*, doi: 10.1016/j.molstruc.2016.11.034
- Vimont, A., Goupil, J.M., Lavelley, J.C., Daturi, M., Surble, S., Serre, C., Millange, F., Ferrey, G., and Audebrand, N., 2006. Investigation of Acid Sites in Zeotypic Giant Pores Chromium(III) Carboxylate. *Journal of the American Chemical Society* 128, 3218–3227.
- Xie, Z.Y., Huang, X., Wang, Z., Niu, L., Teng, M., and Li, J., 2007. Rational Design of MOFs Constructed from Modified Aromatic Amino Acids. *Chemistry A European Journal* 13, 9399 – 9405.
- Yang, D.A., Cho, H.Y., Kim, J., Yang, S.T. and Ahn, W.S., 2012. CO₂ Capture and Conversion Using Mg-MOF-74 Prepared by a Sonochemical Method. *Energy Environmental Science* 5, 6465-6473.