



STUDI AWAL SINTESIS POLIMER BERCETAKAN MEROPENEM SEBAGAI SORBEN YANG SELEKTIF - OPTIMASI MONOMER FUNGSIONAL

An Optimization of Functional Monomer, A Preliminary Study of Meropenem Imprinted Polymer as Selective Sorbent

Lasmaryna Sirumapea^{1,2*}, Muhammad Ali Zulfikar¹, M Bachri Amran¹, dan Anita Alni¹

¹*Kelompok Keilmuan Kimia Analitik, FMIPA, Institut Teknologi Bandung
Jalan Ganesa No. 10 Bandung*

²*Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Bhakti Pertiwi
Jalan Ariodillah No. 22 Palembang*

*Keperluan Korespondensi, email: lasmaryna.sirumapea@stifibp.ac.id

Received: July 27, 2018

Accepted: August 24, 2018

Online Published: August 31, 2018

DOI : 10.20961/jkpk.v3i2.22386

ABSTRAK

Polimer bercetakan molekul adalah polimer yang dibentuk bersama molekul target melalui proses polimerisasi yang selanjutnya diekstrak untuk melepaskan molekul target dari bingkai polimernya. Ekstraksi yang dilakukan akan meninggalkan ruang yang diharapkan memiliki afinitas yang tinggi terhadap molekul tercetak. Selanjutnya polimer akan bertindak sebagai sorben yang selektif dalam analisa senyawa target. Beberapa komponen penting dalam sintesa polimer ini adalah: monomer fungsional, pengikat silang, pelarut porogen, inisiator dan molekul target. Studi ini bertujuan untuk menentukan monomer fungsional terbaik dalam sintesis polimer bercetakan meropenem. Pemilihan monomer fungsional sangat menentukan dalam selektifitas polimer sebagai sorben. Telah dipelajari beberapa senyawa yang berpotensi sebagai monomer fungsional dalam sintesis polimer bercetakan molekul (meropenem). Spektrum IR menunjukkan bahwa sintesis polimer menggunakan tiga jenis monomer fungsional telah berhasil dilakukan, terbukti dengan adanya puncak pada bilangan gelombang 1157 cm^{-1} yang menunjukkan adanya ikatan C-N pada cincin β -laktam. Dari hasil eksperimen, diketahui bahwa polimer dengan asam metakrilat sebagai monomer fungsional memiliki kapasitas adsorpsi terbesar 26,71% dibandingkan kedua polimer lain dengan monomer fungsional yang berbeda, berturut-turut 24,4 dan 13,98% dan juga dibandingkan dengan polimer tanpa molekul analit (meropenem).

Kata Kunci: asam metakrilat, meropenem, monomer fungsional, polimer

ABSTRACT

Molecularly imprinted polymer is a polymer that synthesized together with targeted molecule (analyte) through polymerization process. When the polymerization has completed, extraction is taken to pull the analyte out of the polymer, and it will give a specific "frame" of targeted molecule which leave cavities and further is used to give specific recognition of the analyte. Functional monomer, template molecule, crosslinker agent, porogenic solvent and initiator are the main components involved in the synthesis of this kind of polymer. The right functional monomer is needed to make polymer building block with high selectivity when used as sorbent. The selection of suitable and precise functional monomer has been elaborated in this

study. methacrylate acid, itaconic acid and acrylamide is then studies as functional monomer that will be chosen to give the best polymer performance as sorbent. From IR spectrum results, it can be concluded that polymer has been synthesized successfully. Peak at 1157 cm^{-1} which is a peak of C-N bond from β -lactam ring support this statement. Finally, it can be concluded that methacrylate acid is the best functional monomer for making polymer as sorbent for meropenem

Keywords: *functional monomer, meropenem, methacrylate acid, polymer*

PENDAHULUAN

Polimer Bercetakan Molekul (PBM) adalah polimer yang dibentuk bersama molekul target, melalui proses polimerisasi, yang selanjutnya diekstrak untuk melepaskannya dari bingkai polimernya. Ekstraksi yang dilakukan akan meninggalkan ruang yang memiliki afinitas yang tinggi terhadap molekul tercetak. Sintesa PBM didasarkan pada pembentukan kompleks antara molekul cetakan (analit/ target/ molekul yang analog) dengan monomer fungsional sehingga membentuk ruang polimer tiga dimensi [1].

Penggunaan PBM dalam ekstraksi fasa padat menghasilkan ekstraksi yang selektif karena adanya sisi aktif dari ikatan *receptor-like* hasil sintesa yang dapat mengenali bentuk dan posisi gugus fungsi dari analit [1].

Meropenem adalah obat antibiotik spektrum luas dari golongan karbapenem, yang memiliki cincin β -laktam dengan aktifitas yang sangat besar. Penggunaan meropenem yang semakin meluas di masyarakat membutuhkan metode penyiapan sampel yang efisien dan ramah lingkungan untuk pemantauan kadarnya.

Ada beberapa metode analisis dalam penentuan kadar meropenem, yaitu dengan HPLC, elektroforesis zona kapiler, densitometri dan metode microbial [2-6]. Metode-metode yang telah dilaporkan tersebut membutuhkan

prosedur yang rumit dan instrument analisis yang mahal akibat dari matriks sampel yang kompleks.

Salah satu komponen penting dalam pembuatan sorben untuk ekstraksi fasa padat dengan teknik PBM adalah monomer fungsional, Tiga jenis monomer fungsional yang dipelajari (asam metakrilat, asam itakonat dan akrilamida) adalah monomer fungsional yang banyak digunakan dan menghasilkan polimer yang spesifik sebagai sorben.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini diawali dengan sintesis polimer dengan menggunakan molekul analit (PBM) dan tanpa menggunakan molekul analit (NPBM). Hasil sintesa kemudian dikarakterisasi dengan spektrofotometri IR. Ekstraksi molekul cetakan dilakukan untuk menghasilkan rongga yang spesifik analit. Pengujian kapasitas adsorpsi dilakukan untuk memilih polimer yang terbaik yang akan digunakan pada pekerjaan selanjutnya.

1. Sintesis Polimer

Polimer (PBM) disintesis menggunakan oven pada suhu 70°C selama 5 jam. NPBM disintesis dengan cara yang sama dan komposisi yang sama, tanpa menggunakan molekul analit (meropenem).

Komposisi dan perbandingan (mmol) penyusun polimer ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Komposisi penyusun polimer bercetakan meropenem

Molekul target	Meropenem trihidrat	0,5 mmol
Pengikat silang	EGDMA	20 mmol
inisiator	BPO	125 mg
pelarut	DMSO	15 ml
Monomer fungsional	Asam metakrilat	5 mmol
	akrilamida	5 mmol
	Asam itakonat	5 mmol

2. Ekstraksi Molekul Cetakan dari Polimer

Ekstraksi molekul cetakan dari polimer dilakukan dengan sokletasi pada suhu $\pm 80^{\circ}\text{C}$. Pelarut ekstraksi adalah komposisi methanol asam asetat (85:15). Hasil ekstraksi dianalisa dengan spektrofotometer UV HPLC untuk memastikan bahwa molekul cetakan sudah terekstrak sempurna.

3. Penentuan Kapasitas Adsorpsi

Penentuan konsentrasi dilakukan dengan menghitung selisih konsentrasi sebelum dan setelah kontak menggunakan alat spektrofotometer UV. Panjang gelombang yang digunakan untuk analisa ini adalah 298 nm [7]. Penentuan konsentrasi diawali dengan menentukan kurva standar meropenem. Seri konsentrasi yang diukur adalah 10, 20, 25, 30 dan 50 ppm yang diencerkan dari larutan induk 100 ppm.

Kapasitas adsorpsi ditentukan dengan persamaan.

$$Q = V \frac{(C_0 - C_t)}{m}$$

4. Alat dan Bahan

Spektrofotometer UV 8453 (Agilent), spektrofotometer infra merah transformasi

Fourier (FT-IR) Prestige21 (Shimadzu), oven (Mettler), HPLC (Agilent), sonikator (Krisbow), *stirrer* (IKA C-MG HS4).

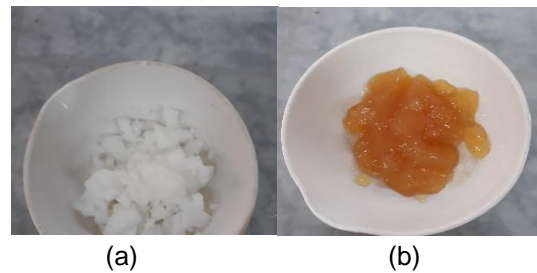
Bahan-bahan yang dipersiapkan adalah bahan-bahan dengan kemurnian memenuhi persyaratan tingkat *pro analisis* (p.a). Meropenem standard diperoleh dari PT. Kalbe Farma Indonesia dan dari Sigma Adrich, asam itakonat, asam metakrilat, etilen glikol dimetakrilat (EGDMA), benzoilperoksida (BPO) dibeli dari Sigma-Aldrich. Metanol, asetotril, dimetil sulfoksida (DMSO) dibeli dari PT. Merck Indonesia. Air yang digunakan adalah air hasil proses demineralisasi. Larutan asam yang digunakan memiliki kemurnian standar yang diencerkan sesuai kebutuhan.

PEMBAHASAN

1. Sintesis Polimer

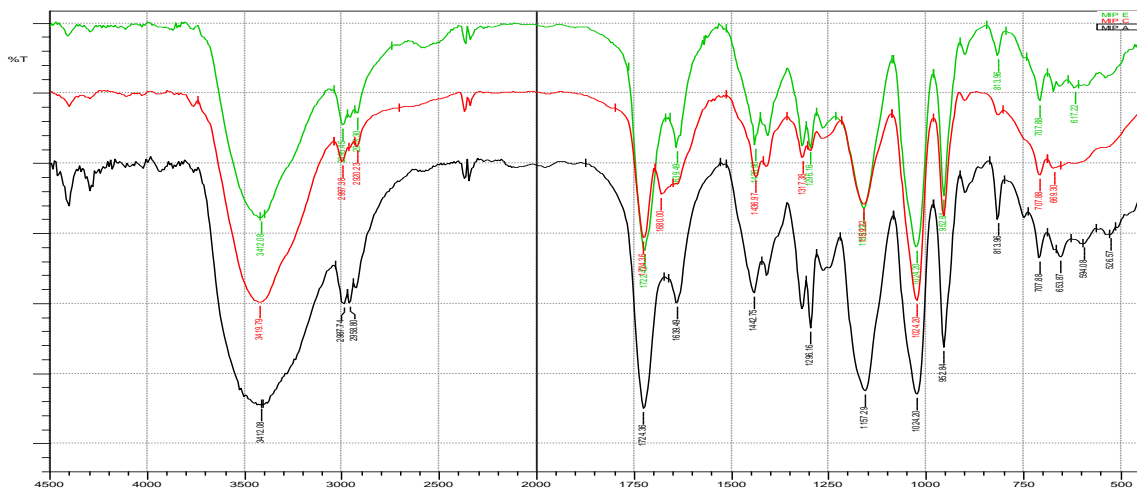
Polimer yang disintesis terdiri dari PBM, yang mengandung molekul cetakan (analit) pada komposisinya, dan NPBM yang tidak mengandung molekul cetakan pada komposisinya. Polimer berhasil disintesis dengan komposisi seperti yang tertera pada metodologi. Molekul analit dilarutkan terlebih dulu, dengan bantuan *stirrer* selama 4 menit, sampai larut sempurna. Selanjutnya monomer fungsional dan pengikat silang ditambahkan bersamaan, dihomogenkan kembali dengan *stirrer*. Inisiator ditambahkan terakhir, diikuti dengan dialirkan gas nitrogen selama ± 4 menit untuk mengusir oksigen. Lalu larutan polimer dimasukkan ke dalam oven selama 5 jam, pada suhu $55-70^{\circ}\text{C}$. Pelarut yang digunakan adalah pelarut tunggal, DMSO, tanpa komposisi pelarut. Hal ini disebabkan karena pembentukan MIP dipengaruhi oleh

kepolaran dan penyebaran pelarut. Karena itu sebaran yang homogen dari pelarut menjadi perhatian dalam pemilihan pelarut. Pemilihan pelarut yang tepat akan menghasilkan interaksi antara pelarut, analit dan monomer fungsional seperti yang diinginkan [8]. NPBM hasil sintesis berwarna putih, sedangkan PBM hasil sintesis berwarna kuning tua. Secara fisik, polimer yang dihasilkan adalah sebagai berikut



Gambar 1. Polimer hasil sintesis (a) NPBM, (b) PBM

Hasil karakterisasi IR dari PBM hasil sintesis adalah sebagai berikut.



Gambar 2. Spektrum IR sintesis PBM menggunakan 3 monomer fungsional

Dari spektrum IR yang diperoleh, terlihat bahwa pada ketiga jenis polimer yang berhasil disintesis terlihat adanya gugus khas meropenem yang khas yaitu daerah 1157 cm^{-1} (ikatan C-N pada cincin β laktam). Pada daerah 962 cm^{-1} juga ditemukan puncak yang merupakan puncak vibrasi ikatan C-C pada cincin β laktam. Adanya vibrasi C=O terlihat dengan puncak pada bilangan gelombang $1720\text{ cm}^{-1} - 1724\text{ cm}^{-1}$.

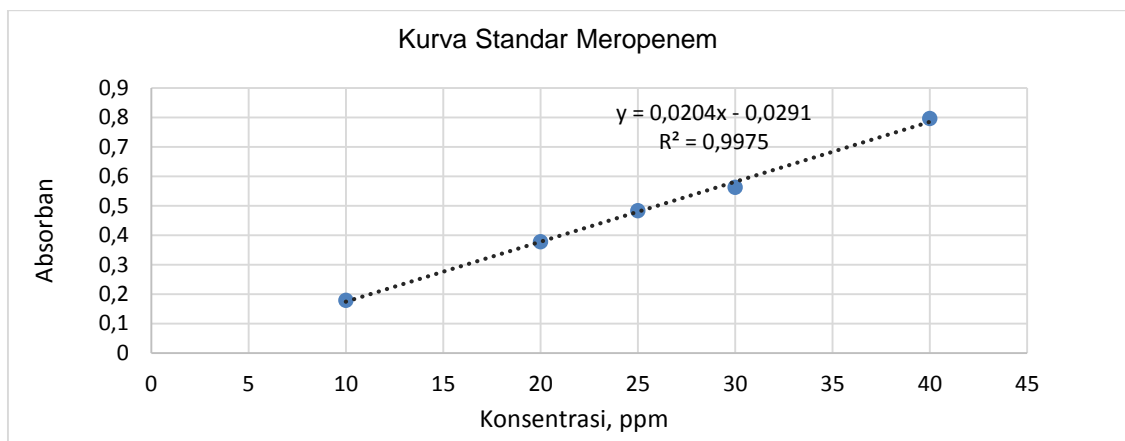
2. Penentuan Kapasitas Adsorpsi

Selanjutnya ditentukan kapasitas adsorpsi dari ketiga polimer hasil sintesis. Analisa dilakukan dengan penentuan

konsentrasi sejumlah konsentrasi larutan analit yang mampu diserap oleh sejumlah massa polimer selama waktu tertentu. Larutan polimer dibuat pada konsentrasi 25 ppm dengan volume 20 ml yang dikontakkan dengan 25 mg polimer secara *batch* dengan alat *shaker* selama 20 jam dengan kecepatan 150 rpm. Setelah 20 jam, dilakukan penentuan konsentrasi larutan analit. Pelarut yang digunakan untuk penentuan adsorpsi ini adalah air suling yang merupakan pelarut meropenem selain dimetil sulfoksida [7]. Penentuan konsentrasi dilakukan dengan menghitung selisih konsentrasi sebelum dan setelah kontak

menggunakan alat spektrofotometer UV. Panjang gelombang yang digunakan untuk analisa ini adalah 298 nm [7]. Penentuan konsentrasi diawali dengan menentukan

kurva standar meropenem. Seri konsentrasi yang diukur adalah 10, 20, 25, 30 dan 50 ppm yang diencerkan dari larutan induk dengan konsentrasi 100 ppm.



Gambar 3. Kurva standar meropenem

Persamaan garis pada kurva standar adalah $Y = 0,0204 X - 0,0291$ dengan $R^2 = 0,9975$.

Hasil eksperimen penentuan kapasitas adsorpsi disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil perhitungan kinerja polimer A, C dan E

Polimer	C_0 , ppm	C_t , ppm	Q	% removal
PBM A	25	18,3235	5,3412	26,71
NPBM A	25	22,4216	2,0627	10,31
PBM C	25	18,8823	4,8942	24,47
NPBM C	25	23,7402	1,0078	5,04
PBM E	25	21,5049	2,7961	13,98
NPBM E	25	18,6029	5,1177	25,59

$$Q = V \frac{(C_0 - C_t)}{m}$$

$$\% \text{ removal} = \frac{C_0 - C_t}{C_0} \times 100 \%$$

Q = kapasitas adsorpsi

V = volume larutan analit, ml

C_0 = konsentrasi awal, ppm

C_t = konsentrasi akhir, ppm

m = massa polimer, mg

PBM A : PBM dengan monomer fungsional asam metakrilat

PBM B : PBM dengan monomer fungsional akrilamida

PBM C : PBM dengan monomer fungsional asam itakonat

Dari tabel 2 tersebut dapat disimpulkan bahwa PBM A memiliki kapasitas adsorpsi (Q) dan % *removal* yang terbaik. Dengan demikian, PBM A selanjutnya digunakan dan dievaluasi sebagai sorben untuk analisa meropenem.

KESIMPULAN

Asam metakrilat (PBM A) memberikan nilai kapasitas adsorpsi tertinggi dibandingkan kedua jenis monomer fungsional lainnya, sehingga dapat digunakan untuk sintesis dan analisa selanjutnya untuk molekul meropenem.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Kemenristek Dikti atas pembiayaan penelitian ini melalui program Beasiswa Program Pascasarjana Dalam Negeri (BPPDN).

DAFTAR RUJUKAN

- [1] Vasapollo, G., Del Sole, R., Mergola, L., Lazzoi, R.M., Scardino, A., Scorrano, S., dan Mele, G., "Molecularly Imprinted Polymers: Present and Future Prospective", *International Journal of Molecular Science*, 12, 5909-5912, 2011.
- [2] Bomparde, S; Ferrante, L; Martins, M.De; Leone, L, "Determination of Meropenem in Serum by High Performance Liquid Chromatography", *Journal of Chromatography A* 812 (1-2), 249-253, 1998.
- [3] Robatel, C; Buclin, T; Eckert, P; Biollaz, J; Decoslerd, "Determination of Meropenem in Plasma and Filtrate-dialysate from Patients Under Continuous Venovenous Haemodiafiltration by SPE-LC", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 29, 17-33, 2002.
- [4] Mrestani, Y; Neubert, R; Nagel, F, "Capillary Zone Electrophoresis Determination of Meropenem in Biological Media Using A High Sensitivity Cell", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 20, 899-903, 1999.
- [5] Taniguchi, S; Hamase, Kenji; Kinoshita, A; Zaitso, K, "Simple and Rapid Analytical Method for Carbapenems Using Capillary Zone Electrophoresis", *Journal of Chromatography B*, 727 (1-2) : 219-225, 1999.
- [6] Elragehy, Neriman A; Ezzat, Abdel Moety; Hassann, Nagiba dan Rezk, Mamdouh, "Stability-indicating Determination of Meropenem in Presence of Its Degradation Product". *Talanta*, 77, 28-36, 2008.
- [7] Mendez, A; Stappe, M; Schapoval, ES, "Validation of HPLC and UV Spectrophotometric Methods for the Determination of Meropenem in Pharmaceutical Dosage Form", *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 33 (5), 947-954, 2003.
- [8] Song, Di, *Molecularly Imprinted Polymer—New Characterization Methods and Designs. Theses and Dissertation*, University of South Carolina, 2013.