

REVIEW: PENGGUNAAN MONOMER ASAM ITAKONAT PADA MOLECULARLY IMPRINTED POLYMER (MIP)

Traju Ningtias Dwi Utari, Eli Halimah
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl.Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
traju.ningtias@gmail.com

ABSTRAK

Molecularly Imprinted Polymer (MIP) merupakan polimer yang dapat mengenali sisi pengenalan molekul targetnya. Aplikasi MIP telah banyak digunakan, antara lain untuk identifikasi antibiotik, pemurnian obat, analisis lingkungan dan makanan. Parameter yang menentukan sifat MIP salah satunya adalah jenis monomer yang digunakan sehingga pemilihannya harus dilakukan dengan hati-hati. Metode yang dapat digunakan dalam penentuan monomer yaitu metode komputasi. Studi ini bertujuan untuk melihat nilai *binding energy* monomer asam itakonat terhadap berbagai *template* yang digunakan pada pembuatan MIP. Berdasarkan hasil review, monomer asam itakonat dapat digunakan untuk *template* glibenklamid, andrografolid, deoxynivalenol, MC-LR, dan endotoksin.

Kata Kunci: *Molecularly Imprinted Polymer (MIP)*, Asam itakonat

ABSTRACT

Molecularly Imprinted Polymer (MIP) is polymer which have recognition sites complementary to a target molecule. Application of MIP is widely used, for example to identify antibiotic, purification of medicines, analysis of environment and food. One of parameters which determined characters of MIP is the type of monomers that is used. Thus, monomers should be chosen selectively. Method that is used to choose monomers was computational study. This study aimed to see binding energy values of itaconic acid towards many templates that are used in synthesis MIP. Based on review, itaconic acid monomer can be used for template such as glibenclamide, andrographolide, deoxynivalenol, MC-LR, and endotoxins.

Keywords: *Molecularly Imprinted Polymer (MIP)*, Itaconic acid

Diserahkan: 4 Juli 2018, Diterima 4 Agustus 2018

PENDAHULUAN

Teknologi *molecular imprinting* merupakan teknologi yang menghasilkan polimer yang dapat mengenali *binding site* molekul targetnya yang disebut dengan *template* (Kazemi, et al., 2016). Teknologi ini didasarkan pada pembentukan kompleks antara *template* dan monomer fungsional dalam pelarut tertentu, kemudian dipolimerisasi pada suhu tertentu dengan penambahan *cross-linker* sehingga terbentuk polimer tiga dimensi. Setelah itu,

template dihilangkan dari struktur polimer sehingga terbentuk *binding site* yang spesifik (Figueiredo, et al., 2016).

Molecularly Imprinted Polymer (MIP) mempunyai banyak keuntungan, antara lain stabilitas kimia yang tinggi, dapat digunakan lebih dari satu kali pakai, sintesis atau pembuatannya relatif mudah dan dapat diproduksi ulang dengan biaya yang terjangkau (Chen, et al., 2011). Aplikasi MIP telah banyak digunakan dalam bidang kimia analitik, misalnya

untuk identifikasi antibiotik dalam sampel makanan dan lingkungan (Uzuriaga-Sanchez, et al., 2016), dalam aplikasi farmasi, penemuan dan pemurnian obat (Kazemi, et al., 2016) analisis makanan, analisis lingkungan dan biologis, dan lain-lain (Guc and Schroeder, 2017).

Parameter yang menentukan sifat MIP salah satunya adalah jenis monomer yang secara non-kovalen berinteraksi dengan *template* (Chen, et al., 2011). Interaksi non kovalen misalnya interaksi elektronik, hidrofobik dan ikatan hidrogen (Pernites, et al., 2010). Oleh karena itu, pemilihan monomer harus dilakukan secara hati-hati.

Penentuan monomer sebelum proses sintesis MIP dapat dilakukan dengan menguji interaksi monomer dan *template* dengan metode komputasi atau spektrofotometer UV. Metode komputasi merupakan metode yang hemat biaya untuk mengoptimalkan sintesis MIP. Penggunaan metode komputasi memungkinkan ilmuwan untuk mendesain MIP dengan cara yang lebih efisien, sehingga metode komputasi sering digunakan (Ahmadi, 2011). Ikatan yang dihasilkan antara monomer dan *template* dapat dilihat menggunakan

instrumen *Fourier Transform Infrared* (FTIR) (Karim et al., 2005).

Asam itakonat merupakan salah satu monomer fungsional yang sering digunakan untuk sintesis MIP. Studi ini dilakukan dengan tujuan untuk melihat *binding energy* monomer asam itakonat terhadap berbagai *template* yang digunakan pada pembuatan MIP.

POKOK BAHASAN

Pencarian data acuan dalam *review* artikel menggunakan *browser* Safari pada situs google.com. Kata kunci yang digunakan antara lain “*Itaconid acid as monomer for molecular imprinting polymer*”, “*Itaconid acid as monomer for molecular imprinting polymer solid phase extraction*”.

Kriteria inklusi pada *review* artikel ini antara lain penggunaan asam itakonat untuk *molecular imprinting polymer*. *Template* dan porogen yang digunakan dapat bervariasi. Kriteria eksklusi antara lain jurnal berdasarkan hasil pencarian yang dipublikasi di bawah tahun 2008. Dari hasil pencarian, didapatkan 23 jurnal, dan 10 jurnal terseleksi.

Tabel 1. Hasil Evaluasi Monomer Asam Itakonat terhadap *Template* yang Digunakan

No.	Referensi	Monomer	Template	ΔG template-monomer	Jenis ikatan
1.	Hasanah, et al., 2015	Asam itakonat	Glibenklamid	-2,744 kkal/mol	C=O -NH Ikatan hidrogen
2.	Krishnan, et al., 2017	Asam itakonat	<i>Andrographolide</i>	-26,0890 kkal/mol	N-H, OH (donor proton) C=O (akseptor proton) Ikatan hidrogen
3.	Krupadam, et al., 2013	Asam itakonat	Nikotin	-7,384 a.u	-
4.	Pascale, et al., 2008	Asam itakonat	Deoxynivanelol	-29,05 kkal/mol	-
5.	Bakas, et al., 2012	Asam itakonat	Metidation	-26,49 kkal/mol	-
6.	Krupadam, et al., 2011	Asam itakonat	Microcystins (MC-LR)	-2,430.06 kkal/mol	-
7.	Altintas, et al., 2016	Asam itakonat	Metoprolol	-27,85 kkal/mol	-
8.	Liang, et al., 2016	Asam itakonat	(Dicyandiamide) DCD	-134,45 kJ/mol	Ikatan hidrogen
9.	Muhamma d, et al., 2012	Asam itakonat	<i>Amiodarone</i>	-18,04 kkal/mol	Ikatan hidrogen
10.	Abdin, et al., 2014	Asam itakonat	Endotoksin	-52,53 kkal/mol	-

Molecularly Imprinted Polymer (MIP) yang baik ditentukan oleh beberapa parameter, salah satunya adalah monomer. Setiap monomer yang digunakan untuk membuat MIP, akan membuat rongga yang spesifik terhadap molekul *templat*nya. Gugus fungsi monomer harus cocok dengan gugus fungsi yang terdapat pada molekul *template*, sehingga terjadi kompleks dan terbentuk *imprinting site* (Guc and Schroeder, 2017).

Pemilihan monomer dapat dilakukan dengan cara menguji

interaksinya dengan *template*, yang akan ditentukan berdasarkan nilai *binding energy* Gibbs (ΔG). Nilai *binding energy* Gibbs (ΔG) dapat ditentukan dengan metode komputasi. Nilai *binding energy* yang tinggi menunjukkan ikatan yang baik, stabil dan interaksi yang kuat antara *template* dan monomer yang biasanya membentuk ikatan hidrogen. Nilai negatif menunjukkan interaksi yang spontan dalam larutan prapolimerisasi (Piacham, et al., 2009; Lorenzo and Concheiro, 2013).

Instrumen *Fourier Transform Infrared* (FTIR) dapat mengidentifikasi gugus fungsi dan jenis ikatan antara monomer dan *template*. Penting untuk mencocokkan ikatan antara monomer dan *template* untuk memaksimalkan pembentukan kompleks (Yan and Row, 2006). MIP dapat berinteraksi secara non-kovalen, dengan cara interaksi elektrostatik, interaksi hidrofobik dan ikatan hidrogen (Guc and Schroeder, 2017).

Penelitian Hasanah, et al. (2015), menggunakan asam itakonat untuk *template* glibenklamid menghasilkan nilai *binding energy* sebesar -2,744 kkal/mol. Monomer lain yang diujikan pada studi komputasi dengan glibenklamid antara lain akrilamid (-0,378 kkal/mol), HEMA (6,121 kkal/mol), *vinylglycine* (2,832 kkal/mol), MMA (1,654 kkal/mol), asam metakrilat (1,859 kkal/mol), metakrilamid (3,509 kkal/mol), asam akrilat (5,805 kkal/mol), *allyl alcohol* (5,805 kkal/mol), dan *p vinylbenzoic acid* (2,97 kkal/mol). Asam itakonat jika dibandingkan dengan monomer yang telah disebutkan, merupakan monomer terbaik untuk glibenklamid, sebab asam itakonat mempunyai nilai *binding energy* yang paling tinggi, yang menunjukkan adanya interaksi yang kuat antara monomer dan *template*, sehingga akan menghasilkan MIP yang baik (Cheong, et al., 2013).

Ikatan antara glibenklamid dan asam itakonat adalah ikatan hidrogen, yang

terbentuk dari gugus fungsi C=O dan -NH (Hasanah, et al., 2015). Ikatan hidrogen mengindikasikan penggabungan *template* dan monomer yang berhasil dengan baik dalam polimer (Nurhayati, et al., 2016).

Krisnhan, et al. (2017) menguji *template andrographolide* dengan berbagai monomer pada studi komputasi yang menghasilkan nilai *binding energy* yang berbeda-beda. Monomer yang diuji antara lain akrilamid (-9,9456 kkal/mol), asam akrilat (-12,5812 kkal/mol), asam metakrilat (-11,3956 kkal/mol), asam itakonat (-26,0890 kkal/mol), dan *pyrrole* (-13,0999 kkal/mol). Dari hasil nilai *binding energy* yang didapatkan, asam itakonat mempunyai nilai yang paling tinggi sehingga dapat dianggap sebagai monomer terbaik untuk *andrographolide*.

Asam itakonat mempunyai ikatan yang kuat terhadap *andrographolide*, sebab gugus fungsinya bersifat asam yang dapat melakukan *imprint* terhadap *template* terpenoid di *andrographolide*. Gugus fungsi karboksilat dari asam itakonat merupakan akseptor dan donor hidrogen yang baik yang dapat membentuk interaksi ikatan hidrogen dengan *template* (Krishnan, et al., 2017).

Pascale, et al. (2008) menggunakan asam itakonat untuk *template deoxynivanelol*, menghasilkan nilai *binding energy* -29,05 kkal/mol. Selain asam itakonat, monomer lain yang diuji nilai *binding energynya* pada studi komputasi

adalah *urocanic acid* (-28,04 kkal/mol), *N,N*-Methylenebisacrylamide (-27,14 kkal/mol), *2-Hydroxyethyl methacrylate* (-26,64 kkal/mol), akrilamid (-26,22 kkal/mol), *allyamine* (-25,16 kkal/mol), asam metakrilat (-15,97 kkal/mol), *trifluoromethylacrylic acid* (-14,75 kkal/mol), dan *1-vinylimidazole* (-14,75 kkal/mol). Asam itakonat merupakan monomer paling baik untuk *template deoxynivanelol* sebab nilai *binding energy* asam itakonat dibandingkan monomer lain yang diuji mempunyai nilai yang paling tinggi.

Penelitian Krupadam, et al. (2013) menunjukkan struktur antara piridin dan pirolidin nikotin paling mudah dijangkau oleh asam itakonat dan interaksinya paling dominan, yang mempunyai nilai *binding energy* sebesar -7,384 a.u. Selain itu, monomer asam metakrilat juga diujikan terhadap *template* nikotin, menghasilkan nilai *binding energy* sebesar -6,481 a.u. Namun, kedua ikatan monomer tersebut kurang kuat jika dibandingkan dengan monomer NOBE, yang mempunyai nilai *binding energy* sebesar -8,746 a.u, sebab gugus N-H dari NOBE mengikat lebih baik daripada asam itakonat sehingga monomer NOBE lebih cocok untuk sintesis MIP *template* nikotin.

Penelitian Bakas, et al. (2012) menunjukkan bahwa monomer asam itakonat merupakan monomer yang paling menjanjikan kedua untuk *template*

metidation setelah monomer *N,N'*-methylene bisacrylamide (MBAA). Nilai *binding energy* asam itakonat adalah sebesar -26,49 kkal/mol, sedangkan MBAA sebesar -29,36 kkal/mol. Monomer lain yang diujikan terhadap *template* metidation yang menghasilkan nilai *binding energy* lebih rendah dari asam itakonat antara lain *2-(trifluoromethyl)acryl acid* (-15,35 kkal/mol), asam metakrilat (-14,78 kkal/mol), dan EGDMA (-6,23 kkal/mol).

Nilai *binding energy* monomer MBAA paling tinggi, sehingga membuat MBAA dapat membentuk interaksi yang lebih kuat dengan metidation.

Penelitian Krupadam, et al. (2011) menunjukkan bahwa kompleks polimer antara asam itakonat dan MC-LR mempunyai nilai *binding energy* yang lebih baik yaitu sebesar -2,430.06 kkal/mol) daripada kompleks polimer asam metakrilat dan MC-LR yaitu sebesar -2,163.68 kkal/mol. Asam itakonat mempunyai interaksi yang lebih baik, disebabkan adanya asam amino seperti arginin, yang juga terdapat pada struktur MC-LR. (Mayes and Whitcombe, 2005; Karim, et al., 2005).

Penelitian Altintas, et al. (2016) menunjukkan nilai *binding energy* monomer asam itakonat yang tinggi terhadap *template* yang digunakan yaitu metoprolol sebesar -27,85 kkal/mol. Namun, terdapat lebih banyak monomer yang mempunyai nilai *binding energy* lebih tinggi daripada asam itakonat, antara lain

adalah monomer asam metakrilat sebesar -31,91 kkal/mol, dan *ethylene glycol methacrylate phosphate* sebesar -29,06 kkal/mol.

Selain itu, terdapat juga monomer lain yang diujikan pada studi komputasi, yang menghasikan nilai *binding energy* yang lebih rendah dari asam itakonat, yaitu Akrilamid sebesar -28,36 kkal/mol, 1-vinylimidazole sebesar -27,70 kkal/mol, *diethylaminoethyl methacrylate* sebesar -27,69 kkal/mol, *hydroxyethyl methacrylate* sebesar -26,67 kkal/mol, *urocanic acid* sebesar -23,67 kkal/mol, 2-Acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid sebesar -23,41 kkal/mol, *Trifluoromethacrylic acid* sebesar -18,75 kkal/mol, dan 2-vinylpyridine sebesar -18,42 kkal/mol. Dari nilai *binding energy* yang diperoleh, asam itakonat bukan monomer terbaik untuk *template* metoprolol.

Penelitian Liang, et al. (2016) menunjukkan hasil nilai *binding energy* monomer asam itakonat yang cukup tinggi terhadap *template* yang digunakan yaitu DCD sebesar -134,45 kJ/mol dengan perbandingan *template* dan monomer 1:4. Namun, dari beberapa kandidat monomer yang digunakan, terdapat monomer yang lebih cocok untuk *template* DCD, yaitu asam metakrilat karena mempunyai nilai *binding energy* yang lebih tinggi sebesar -143,47 kJ/mol. Monomer akrilamid juga diujikan dengan *template* DCD, namun nilai *binding energynya* lebih rendah

daripada monomer asam metakrilat dan asam itakonat yaitu -122,02 kJ/mol. Dari nilai *binding energy* yang diperoleh, asam itakonat bukan monomer terbaik untuk *template* DCD.

Penelitian Muhammad, et al. (2012) membandingkan beberapa monomer untuk *template* amiodarone. Monomer asam itakonat termasuk lima monomer terbaik dengan nilai *binding energy* sebesar -18,04 kkal/mol, empat monomer lainnya adalah akrilamid (-25,91 kkal/mol), *Ethyleneglycol methacrylate phosphate* (EGMP) deprotonasi (-20,68 kkal/mol) dan EGMP (-20,59 kkal/mol). Sedangkan, monomer lain yang mempunyai nilai *binding energy* lebih rendah dari asam itakonat antara lain 4-vinylpyridine protonated (-17,94 kkal/mol), *uracanic acid* (17,64 kkal/mol), *uracanic acid ethyl ester* (-17,20 kkal/mol), 1-vinylimidazole protonated (-17,01 kkal/mol), 2-vinylpyridine protonated (-16,82 kkal/mol), *Acrylamido-2-methyl-1-propanesulfonic acid deprotonated* (-16,79 kkal/mol), *N,N'-Methylenebis (acrylamide)* (-14,59 kkal/mol), 2-(Trifluoromethyl) *acrylic acid deprotonated* (-13,49 kkal/mol), EGDMA (-11,02 kkal/mol), *Methacrylic acid deprotonated* (-10,51 kkal/mol), 2-Hydroxyethyl *methacrylate* (10,15 kkal/mol), 1-Vinylimidazole (-9,19 kkal/mol), *p-Divinylbenzene* (-9,00 kkal/mol), *N,N-Diethylamino ethylmethacrylate* (DEAEM) (-8,61

kkal/mol), *styrene* (-7,63 kkal/mol), dan *m-Divinylbenzene* (7,60 kkal/mol).

Polimer yang ideal harus mempunyai ikatan yang kuat terhadap *template*, baik dalam larutan organik maupun air. Akan tetapi, monomer yang mempunyai interaksi terlalu kuat dapat menyebabkan pengikatan non-spesifik terhadap analit lainnya (Muhammad, et al., 2012). Akrilamid mempunyai nilai *binding energy* yang lebih tinggi daripada asam itakonat, sehingga asam itakonat tidak digunakan sebagai monomer untuk *template amiodarone*.

Penelitian Abdin, et al. (2014) melakukan pemilihan monomer terbaik untuk MIP endotoksin dengan pemodelan molekul. Asam itakonat dalam pemilihan monomer mempunyai *binding energy* sebesar -52,53 kkal/mol. Nilai tersebut dibandingkan dengan MIP kontrol yang menggunakan *template vancomycin* dan monomer asam itakonat. *Vancomycin* digunakan sebagai MIP kontrol sebab studi komputasi dengan monomer asam itakonat menghasilkan nilai *binding energy* yang baik yaitu -48,76 kkal/mol. Nilai tersebut memungkinkan sintesis MIP dengan *template* endotoksin menggunakan prosedur yang sama dengan prosedur sintesis MIP *vancomycin*. Oleh karena itu, dipilih asam itakonat sebagai monomer untuk membentuk kompleks dengan *template* endotoksin.

Berdasarkan hasil yang didapat, semakin tinggi nilai *binding energy*, maka semakin kuat ikatan dan interaksi antara monomer dan *template*.

SIMPULAN

Berdasarkan perbandingan nilai *binding energy*, asam itakonat dapat digunakan sebagai monomer untuk *template* glibenklamid, andrografolid, *deoxynivanelol*, MC-LR, dan endotoksin. Akan tetapi, untuk *template* nikotin, metidation, metoprolol, DCD, dan *amiodarone*, nilai *binding energy* asam itakonat lebih rendah jika dibandingkan dengan monomer lain yang diujikan, sehingga kurang ideal untuk *template* tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdin, M. J., Altintas, Z., and Tothill, I. E. 2014. In Silico Designed NanoMIP Based Optical Sensor for Endotoxins Monitoring. *Biosensors and Bioelectronics*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bios.2014.08.009>.
- Ahmadi, F., Ahmadi, J., and Rahimi-Nasrabadi, M. 2011. Computational Approaches to Design a Molecular Imprinted Polymer for High Selective Extraction of 3,4-methylenedioxymethamphetamine from Plasma. *Journal of Chromatography A*, 1218(43): 7739–7747.
- Altintas, Z., France, B., Ortiz, J. O., et al. 2016. Computationally Modelled Receptors for Drug Monitoring Using an Optical Based Biomimetic SPR Sensor. *Sensors and Actuators B: Chemical*: 726-737.

- Bakas, I., Oujji, N. B., Moczko, E., et al. 2012. Molecular Imprinting Solid Phase Extraction for Selective Detection of Methidathion in Olive Oil. *Analytica Chimica Acta*: 99-105.
- Chen, C. Y., Wang, C. H., and Chen, A. H. 2011. Recognition of Molecularly Imprinted Polymer for a Quarternary Alkaloid of Berberine. *Talanta*, 84: 1038-1046.
- Chen, L., Xu, S., and Li, Jinhua. 2011. Recent Advances in Molecular Imprinting Technology: Current Status, Challenges and Highlighted Applications. *Chem. Soc. Rev.* 40: 2922–2942.
- Cheong, W. J., S. H. Yang., and F. Ali. 2013. Molecular Imprinted Polymers for Separation Science: A Review of Reviews. *J. Sep. Sci.* 36: 609-628.
- Figueiredo, L., G. L. Erny., L. Santos., et al. 2016. Applications of Molecularly Imprinted Polymers to the Analysis and Removal of Personal Care Products: A review. *Talanta*. 146: 754–765.
- Guc, M., and G. Schroeder. 2017. The Molecularly Imprinted Polymers. Influence of Monomers on The Properties of Polymers-A Review. *World Journal of Research and Review*. 5 (6): 36-47.
- Hasanah, A. N., N. Tridessy., N. Wijaya., et al. 2014. Study of The Binding Ability of Molecular Imprinted Solid Phase Extraction for Glibenclamide by Optimizing Template: Monomer: Crosslinker Ratio. *Int. J. Chem. Sci*, 12(3): 863-870.
- Karim, K., F. Breton., R. Rouillon., et al. 2005. Monomers for Effective Molecularly Imprinted Polymers. *Adv Drug Deliv Rev*, 57: 1795–1808.
- Kazemi, S., A. Asghar Sarabi., and M. Abdouss. 2016. Synthesis and Characterization of Magnetic Molecularly Imprinted Polymer Nanoparticles for Controlled Release of Letrozole. *Korean J. Chem. Eng.*, 33: 3289-3297.
- Krisnhan, H., K. M. S. Islam., Z. Hamzah., et al. 2017. Rational Computational Design for the Development of Andrographolide Molecularly Imprinted Polymer. *The 2nd International Confrence on Applied Science and Technology 2017*. 0200831-7.
- Krupadam, R. J., A. Venkatesh., and S. A. Piletsky. 2013. Molecularly Imprinted Polymer Receptors for Nicotine Recognition in Biological systems. *Versita*: 27-34.
- Krupadam, R. J., G. P. Patel., and R. Balasubramanian. 2011. Removal of Cyanotoxins from Surface Water Resources Using Reusable Molecularly Imprinted Polymer Adsorbents. *Environ Sci Pollut Res*, 19: 1841-1851.
- Liang, D., Y. Wang., S. Li., et al. 2016. Study on Dicyandiamide-Imprinted Polymers with Computer-Aided Design. *International Journal of Molecular Sciences*, 17: 1-11.
- Muhammad, T., L. Cui., W. Jide., et al. 2012. Rational Design and Synthesis of Water-Compatible Molecularly Imprinted Polymers for Selective Solid Phase Extraction of Amiodarone. *Analytica Chimica Acta*, 98-104.
- Nurhayati, T., Yanti., I. Royani., et al. 2016. Synthesis and Study of Guest-Rebinding of MIP Based on MAA Prepared using Theophylline Template. *Journal of Physics: Confrences Sereies*, 739: 1-7.
- Pascale, M., A. D. Girolamo., N. Magan., et al. 2008. Use of Itaconic Acid-base Polymers for Solid Phase Extraction of Deoxynivalenol and Application to Pasta Analysis. *Analytica Chimica Acta*: 131-138.
- Pernites, R. B., R. R. Ponnappati., and R. C. Advincula. 2010. Surface Plasmon Resonance (SPR) Detection of Theophylline Via Electropolymerized Molecularly Imprinted Polythiophenes. *Macromolecules*, 43(23): 9724-9735.
- Uzuriaga-Sánchez, R. J., S. Khan., A. Wong., et al. 2016. Magnetically Separable Polymer (Mag-MIP) for Selective Analysis of Biotin in Food Samples. *Food Chemistry*, 190: 460–467.