

ARTIKEL TINJAUAN: SINTESIS MOLECULAR IMPRINTED-SOLID PHASE EXTRACTION (MI-SPE) ATENOLOL

Anggi Ismi Novitasari, Mutakin

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
Email korespondensi: anggi15008@mail.unpad.ac.id

ABSTRAK

Atenolol adalah obat antihipertensi golongan β -blocker (β 1-selektif) yang digunakan untuk pengobatan lini hipertensi, aritmia, infark miokardia dan angina pectoris. Namun, atenolol sering disalahgunakan di dalam cabang olahraga yang tidak membutuhkan aktivitas fisik yang berlebih tetapi membutuhkan ketenangan dan konsentrasi, seperti menembak dan memanah. Metode yang telah berkembang untuk pengujian atenolol adalah kromatografi, spektrofotometri, dan *diffuse reflectance spectroscopy*. Metode tersebut masing-masing memiliki kelebihan dan kekurangannya. *Solid Phase Extraction* (SPE) merupakan metode preparasi sampel yang saat ini banyak digunakan karena waktu pengerjaannya yang lebih singkat dibandingkan metode yang lainnya, namun metode ini memiliki kelemahan pada selektivitasnya, sehingga untuk meningkatkan selektivitas tersebut perlu dikombinasikan dengan teknik *molecular imprinting polymer*. Kombinasi tersebut sering disebut dengan MI-SPE yang memiliki kelebihan, di antaranya biaya yang rendah, kemudahan dalam preparasi, tahap terhadap suhu dan tekanan, stabil dalam penyimpanan, dan dapat digunakan berulang tanpa mengurangi aktivitasnya.

Kata kunci: Atenolol, MIP, SPE

ABSTRACT

Atenolol is an β -blocker (β 1-selective) antihypertensive drug widely used for the treatment of all lines of hypertension, , arrhythmias, myocardial infarction angina and pectoris. However, atenolol is often abused in sports that do not require excessive physical activity but require calm and concentration, such as shooting and archery. Methods that have developed for atenolol testing are chromatography, spectrophotometry, and diffuse reflectance spectroscopy. The method has its own advantages and disadvantages. Solid Phase Extraction (SPE) is a sample preparation method that is currently widely used because of shorter processing times than other methods, but this method has a weakness in selectivity, so to increase the selectivity needs to be combined with molecular imprinting polymer technique. These combinations are often called MI-SPEs that have advantages, including low cost, ease of preparation, stages of temperature and pressure, are stable in storage, and can be used repeatedly without reducing their activity.

Keywords: Atenolol, MIP, SPE.

Diserahkan: 4 Juli 2018, Diterima 4 Agustus 2018

Pendahuluan

Atenolol merupakan antagonis β -adeno reseptor, juga dikenal dengan β 1-bloker, yang biasa digunakan untuk pengobatan penyakit jantung, seperti angina pectoris, hipertensi, aritmia kardiak, infark miokardia (serangan jantung), dll ^[1]. Atenolol merupakan aminoalkohol dan merupakan senyawa yang relatif bersifat hidrofobik polar dengan pKa 9,6, kelarutan dalam air 26,5 mg/mL pada suhu

37°C, dan memiliki koefisien partisi (oktanol/air) 0,23. Larut dalam HCl 1 M dan sedikit larut dalam kloroform ^[3].

Penggunaan atenolol dilarang dalam kompetisi olahraga, terutama pada aktivitas yang memerlukan kontrol otot dan gerakan tubuh, senyawa ini dapat menyebabkan penurunan denyut jantung dan tremor serta meningkatkan kinerja selama kompetisi. Sehingga atenolol dianggap sebagai senyawa peningkat kinerja yang bersifat tidak sportif,

karena menguntungkan individu tertentu sementara yang lain merasa dirugikan ^[2].

β -bloker bersifat sangat toksik, dan kebanyakan obat-obat dalam golongan ini memiliki indeks terapi sempit dan perbedaan antara dosis terapeutik terendah dan dosis toleransi tertinggi sangat kecil ^[3]. Atenolol sendiri memiliki konsentrasi yang sangat kecil dalam cairan biologis manusia, sebagai obat yang digunakan untuk penggunaan jangka panjang, pemantauan penggunaan obat perlu dilakukan ^[4]. Maka dari itu, penentuan atenolol sebagai obat golongan β -bloker pada cairan biologis manusia, seperti plasma dan urin atau sampel farmasetik sangatlah penting. Hingga saat ini, beberapa metode yang telah dikembangkan untuk penentuan atenolol adalah kromatografi, spektrofotometri dan *diffuse reflectance spectroscopy* ^[5].

Akhirnya, aplikasi yang baru selalu bermunculan sehingga mendorong berbagai penelitian untuk membuat prosedur yang lebih cepat dan handal sehingga dapat menangani jumlah sisa analit yang sering tidak stabil yang terdapat pada matriks biologis yang sangat kompleks ^[6]. Perolehan metode yang lebih cepat, dan lebih dapat diandalkan dengan sensitivitas dan selektivitas yang sesuai bergantung pada seluruh tahapan dimulai dari preparasi sampel hingga interpretasi data ^[7].

Beberapa teknik ekstraksi, mulai dari ekstraksi cair-cair (ECC) dan ekstraksi cair padat (Soklet), hingga metode-metode yang lebih kontemporer berdasarkan pendekatan mikroekstraksi telah tersedia. Namun, teknik ekstraksi analitis yang paling banyak digunakan dan yang paling populer saat ini adalah ekstraksi fase padat (*Solid Phase Extraction*, SPE) ^[7]. *Solid Phase Extraction* merupakan

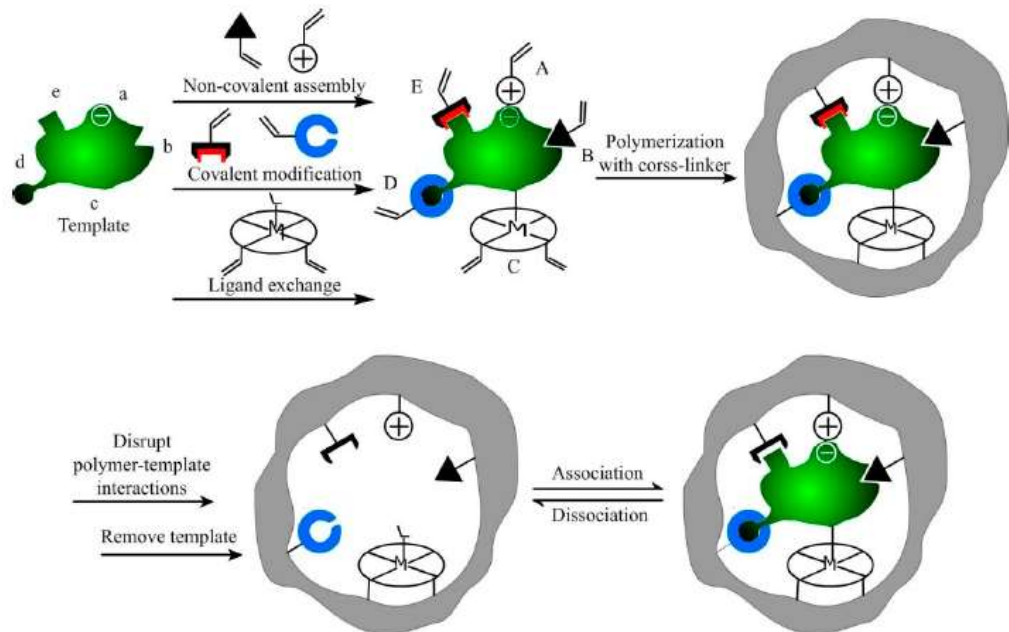
metode yang digunakan untuk ekstraksi dan pemurnian senyawa yang terkandung dalam matriks kompleks ^[8, 9]. Pemisahan pada sorben SPE saat ini didasarkan pada retensi fisikokimia pada permukaan fungsionalnya dan kolom SPE tidak hanya mempertahankan analit target tetapi komponen matriks lainnya ^[10].

SPE sebagai metode ekstraksi konvensional memiliki kekurangan dalam hal selektivitas. Peningkatan selektivitas SPE ini telah banyak dilakukan dengan menggunakan teknik *Molecular Imprinting Polymer* (MIP) yang kemudian gabungan teknik ini dikenal dengan *Molecular Imprinted Solid Phase Extracion* (MI-SPE) ^[11]. Penggunaan MIP pada SPE memiliki keuntungan yang tinggi karena dapat menghasilkan ekstraksi yang selektif pada analit dan mengeliminasi matriks sampel ^[12]. MI-SPE memiliki desain yang mengikuti mekanisme alam, seperti mekanisme ikatan spesifik pada antibodi dan reseptor biologi. MI-SPE merupakan teknik serbaguna yang menjanjikan karena dapat menarik molekul biologi maupun kimia ^[13].

Proses sintesis MIP meliputi polimerisasi monomer fungsional dan *cross-linker* di sekeliling molekul *template* ^[14]. Sorben dibuat dengan proses polimerisasi polimer yang memiliki interaksi baik dengan molekul *template* agar dapat membentuk kompleks monomer-template yang stabil. Proses polimerisasi ini diinisiasi oleh inisiator yang dapat berupa suatu radikal bebas yang mengambil elektron bebas dari monomer relatif tidak stabil dan reaktif bergabung/berikatan dengan monomer-monomer lainnya. Sisi pengenalan spesifik diperoleh karena digunakan *template* dari target obat yang diinginkan, sehingga monomer saling berikatan rangkaian

di sekitar *template*, kemudian difiksasi oleh *cross-linker*. *Template* kemudian dihilangkan dengan cara ekstraksi dengan metode soxhlet, didapat suatu sorben yang berupa matriks polimer dengan lubang mikro ibarat suatu

cetakan dengan struktur tiga dimensi yang komplemen dengan molekul *template* atau dapat disebut memiliki sisi pengikat yang spesifik dengan target ^[15].



Gambar 1. Proses pembentukan *molecular imprinting* ^[16]

Metode yang digunakan untuk proses polimerisasi, di antaranya dengan mekanisme radikal bebas: metode ruah, endapan, dan suspensi; polimerisasi padat-gel, polimerisasi In Situ dan *Seed Polymerization* ^[17].

Bahan dan Metode

Strategi yang digunakan untuk mencari data acuan *article review* ini yaitu menelusuri internet browser dengan menggunakan kata kunci, *Molecularly Imprinting Polymers*, *Solid Phase Extraction*, dan Atenolol. Sumber yang digunakan merupakan jurnal yang dipublish pada 8 tahun terakhir (2010-2018). Penelusuran pustaka dilakukan pada 6 jurnal yang berkaitan

dengan MI-SPE atenolol, dan kurang lebih sebanyak 30 jurnal mengenai MISPE.

Hasil dan Pembahasan

Atenolol merupakan obat golongan beta bloker yang berfungsi sebagai obat yang dapat menurunkan denyut jantung dan melemaskan otot. Obat ini juga sering digunakan dalam pengobatan angina pectoris dan hipertensi. Untuk alasan tersebut, atenolol digunakan sebagai doping untuk meningkatkan kemampuan di bidang olahraga yang memerlukan keakuratan dan keseimbangan, seperti memanah, menembak, golf, darts, balap mobil, dan biliar ^[35, 36, 37].

Tabel 1. Formulasi MIP Atenolol.

No	Monomer	Cross-linker	Perbandingan T : M : CrL	Porogen	Sumber
1.	Asam Akrilat	EGDMA	1 : 5 : 27	Dikloroetana	[18]
2.	Asam Metaklirat	EGDMA	1 : 4 : 20	Metanol	[19]
3.	Asam Metaklirat	EGDMA	1 : 4 : 7	Asetonitril	[20]
4.	Asam Metaklirat	TRIM	1 : 2,5 : 4	Asetonitril	[21]
5.	Asam Metaklirat	EGDMA	1 : 4 : 43	Kloroform	[22]
6.	Asam Metaklirat	PETRA	1 : 5 : 5	Asetonitril	[23]

EGDMA, Etilenglikol dimetaklorat; TRIM, trimetilolpropantrimetakrilat; PETRA, pentaeritritol triakrilat

Dikarenakan konsentrasinya yang rendah dalam plasma, darah, urin, dan metabolit lainnya, perlu adanya metode analisis yang digunakan untuk kuantifikasi obat pada tingkat tersebut [27]. Telah diketahui dengan baik, bahwa pemantauan senyawa yang ada dalam sampel pada tingkat yang sangat kecil biasanya memerlukan langkah awal isolasi dan/atau pengayaan analit karena teknik analisis tidak cukup sensitif untuk penentuan langsung senyawa jejak dalam bahan kompleks [32]. Ekstraksi fase padat (SPE) memainkan peran penting dalam *pretreatment* sampel, menggantikan ekstraksi cair-cair klasik (ECC), dalam produk biologi, makanan dan analisis lingkungan. SPE diakui sebagai alternatif yang menguntungkan, karena mengatasi teknik yang memiliki banyak kelemahan [33].

Platform terbaru untuk SPE adalah penggunaan polimer yang *Molecular Imprinted Polymer* (MIP) dan reseptor sintetik lainnya [38]. *Molecularly imprinted polymers* (MIPs) adalah polimer yang dibuat khusus dan stabil dengan kemampuan pengenalan molekul khusus dikarenakan selektivitasnya yang tinggi dan dapat digunakan untuk ekstraksi analit target dan secara struktural analog [27]. MIP

merupakan teknologi yang mampu bersaing sebagai komponen kimia dalam pemisahan pemurnian/afinitas [28], sensor [29], dan tes diagnostik [30]. Selain itu sifat sintesis MIP memungkinkan penggabungan fungsi sinyal terintegrasi, modifikasi kimia dan lampiran berbagai label (berwarna, berfluoresensi, elektroaktif, dll) selama sintesis tanpa mempengaruhi pengenalan molekul. Kemajuan dalam metode komputasi juga telah membuat desain MIP dan pemilihan monomer fungsional merupakan proses yang umum dan dapat diandalkan [31]. Keuntungan dalam MIP sendiri, di antaranya biaya rendah, waktu pengembangan yang singkat, dan stabilitas yang tinggi [31]. Pada kondisi yang dioptimalkan, sintesis MIP memiliki permukaan berpori dan hidrofilik. MIP terbukti selektif terhadap *template* dan molekul serupa untuk ekstraksi matriks, seperti atenolol, metoprolol, timolol dan pindolol [34].

Hasil MIP dari jurnal yang didapat dengan *template* atenolol, menunjukkan penggunaan dan variasi konsentrasi yang berbeda pada setiap monomer, porogen dan *cross-linkernya*.

Tabel 2. Formulasi NIP Atenolol.

No	Monomer	Cross-linker	Perbandingan T : M : CrL	Porogen	Sumber
1.	Asam Akrilat	EGDMA	0 : 5 : 27	Dikloroetana	[18]
2.	Asam Metaklirat	EGDMA	0 : 4 : 20	Metanol	[19]
3.	Asam Metaklirat	EGDMA	0 : 4 : 7	Asetonitril	[20]
4.	Asam Metaklirat	TRIM	0 : 2,5 : 4	Asetonitril	[21]
5.	Asam Metaklirat	EGDMA	0 : 4 : 43	Kloroform	[22]
6.	Asam Metaklirat	PETRA	1 : 5 : 5	Asetonitril	[23]

Formulasi pada (Tabel 1.) dan (Tabel 2.) memperlihatkan formulasi untuk MIP dan NIP, dimana perbedaannya pada NIP tidak ada komponen *template*. NIP sendiri digunakan sebagai pembanding.

Pada formulasi MIP ke-1 yang dilakukan oleh Yilmaz *et al* (2016) digunakan Asam Akrilat sebagai monomer dan EGDMA sebagai *cross-linker* dengan perbandingan antara *template* : monomer : *cross-linker* (1:5:27). Untuk meningkatkan pembentukan ikatan hidrogen antara atenolol dengan Asam Akrilat, *cross-linker* ditambahkan 10 menit setelah mencampurkan atenolol dan Asam Akrilatnya. Jenis porogen yang digunakan untuk preparasi MIP sangat penting, dan penulis menggunakan porogen/pelarut dikloroetana. Nilai LOD dan LOQ yang didapatkan berturut-turut 0,032 dan 0,099 µg/mL dengan nilai *recovery* 74,5-75,3%, dan faktor imprinting 4,18. Dengan begitu, selektivitas dan sensitivitas metode MISPE untuk pengujian atenolol dapat diaplikasikan.

Pada formulasi MIP ke-2 yang dilakukan oleh Hasanah *et al* (2017)

menggunakan Asam Metaklirat sebagai monomer dan EGDMA sebagai *cross-linker* serta perbandingan antara *template* : monomer : *cross-linker* (1:4:20) dengan menggunakan metode polimerisasi ruah dan pengendapan. Nilai *recovery* yang didapatkan adalah 96,68% pada metode polimerisasi pengendapan, sehingga metode ini dapat diaplikasikan sebagai pengenalan selektivitas atenolol dari sampel plasma dibandingkan dengan metode ruah.

Pada sintesis MI-SPE ke-3 yang dilakukan oleh Santos *et al* (2015) digunakan Asam Metaklirat sebagai monomer dan EGDMA sebagai *cross-linker* serta perbandingan antara *template* : monomer : *cross-linker* (1:4:7). Pada MIP ini dilakukan pengujian selektivitas, sensitivitas, presisi, akurasi, LOD dan LOQ dengan membandingkan adsorpsi obat-obat beta bloker, atenolol, labetolol, propranolol, oxprenolol, metoprolol, nadolol, dan pindolol. Hasil yang didapatkan parameter validitas adalah setiap obat memberikan nilai selektivitas, sensitivitas, LOD dan LOQ

Tabel 3. *Recovery*, LOD dan LOQ pada sampel urin.

No	Spiked (µg/L)	%Recovery	LOD (µg/mL)	LOQ (µg/mL)	Sumber
1.	0,5	90,9	0,09	0,30	[25]
2.	0,1	99±2	0,002	0,0067	[26]
3.	0,4	74,5±1,5	-	-	[18]
4.	0,1	-	0,032	0,099	
5	2	96,68	-	-	[19]

dengan nilai yang baik, dan memiliki nilai koefisien korelasi lebih dari 0,99 yang artinya akurasi dan presisi yang tinggi, sehingga MI-SPE dapat digunakan sebagai metode yang baik untuk pengujian obat-obat golongan beta bloker.

Pada formulasi MIP ke-4 yang dilakukan oleh Hajizadeh et al (2013) digunakan Asam Metaklirat sebagai monomer dan TRIM sebagai *cross-linker* serta perbandingan antara *template* : monomer : *cross-linker* (1: 2,5: 4). Peneliti melakukan pengujian dengan SEM (*Scanning Electron Microscopy*) dan FTIR (*Fourier Transform Infrared*). Pengujian dengan menggunakan FTIR didapatkan spektrum yang kuat pada 1730 cm^{-1} yang ada kaitannya dengan getaran pada C=O dari asam karboksilat MAA. Sedangkan pada pengujian dengan menggunakan SEM, ukuran pori yang dihasilkan baik pada MIP dan NIP berukuran kurang dari $100\text{ }\mu\text{m}$, Struktur makropori ini memungkinkan transfer massa yang efisien dan difusi zat terlarut dalam gel bahkan untuk fase gerak yang mengandung partikel kecil. Nilai *recovery*-nya adalah 94%.

Pada formulasi MIP ke-5 yang dilakukan oleh Attaran et al (2013) digunakan Asam Metaklirat sebagai monomer dan EGDMA sebagai *cross-linker* serta perbandingan antara *template* : monomer : *cross-linker* (1: 4: 43). Peneliti melakukan pengujian dengan membandingkan Trifluoperazine dengan obat-obat tertentu, salah satunya adalah Atenolol. Pengujian atenolol sebagai *template* diperoleh hasil dengan nilai perbandingan distribusi dan Koefisien selektivitas masing-masing pada MIP 103 mL/g dan 141,4, sedangkan nilai NIP-nya 627 mL/g dan 28,8. Nilai Kd MIP lebih kecil dibandingkan

dengan nilai NIP yang akan berpengaruh pada kapasitas pengikatan, yang artinya semakin kecil nilai Kd maka akan semakin baik karena *binding site* bersifat lebih selektif dan meningkatkan kualitas ikatan [38].

Pada formulasi MIP ke-6 yang dilakukan oleh Boboki et al (2015) digunakan Asam Metaklirat sebagai monomer dan PETRA (*pentaerythritol triacrylate*) sebagai *cross-linker* serta perbandingan antara *template* : monomer : *cross-linker* (1 : 5: 5) dengan porogen asetonitril. Pengujian yang dilakukan. Penulis melakukan pengujian dengan sensor elektrokimia. Namun pengaplikasian ini perlu adanya pemantauan terhadap kualitatif dan kuantitatif enantiomer β -bloker tertentu sering diperlukan.

Pengujian komputasi telah dilakukan oleh Jinyang et al (2011) dengan menggunakan sistem operasi *Silicon Graphic Origin 350 Running IRIX 6,5* dengan permulaan membuat model R-atenolol sebagai *template* dan menggunakan Asam Metaklirat sebagai monomer dan TRIM sebagai *cross-linker*, dengan melakukan simulasi dengan komputer untuk mengetahui jenis ikatan antara monomer dengan *template*. Dari hasil simulasi tersebut, diketahui pada monomer dan *template* terdapat dua sisi ikatan (*binding site*) antara atom yang dapat membentuk ikatan hidrogen (non-kovalen) [24]. Ikatan antara *template* dan monomer merupakan hal yang perlu diperhatikan karena menunjukkan afinitas sisi pengenalan yang tinggi terhadap komponen target [18].

MIP untuk pengujian atenolol yang telah diuji dengan beberapa indikator, seperti nilai % Recovery, LOD, LOQ, FTIR, SEM, nilai Kd, dll. menunjukkan bahwa MIP

memberikan segi selektivitas, sensitivitas, akurasi, dan presisinya dengan perolehan yang baik.

Simpulan

Dari hasil *review* yang tersebut, dapat disimpulkan bahwa atenolol dapat membentuk MIP karena memiliki interaksi dengan berbagai monomer dan *cross-linker*-nya dan MIP yang terbentuk memiliki selektivitas, sensitivitas, akurasi dan presisi yang baik sehingga dapat digunakan untuk penelitian lanjutan bagi obat-obatan dengan kadar yang sangat rendah dalam plasma, urin, atau cairan biologis manusia lainnya.

Daftar Pustaka

1. Panahi, H.A., E. Moniri, M. Aliasghari, dan L. Hajaghababaii. 2014. Selective Sorption And Determination Of Atenolol In Pharmaceutical And Biological Samples By Molecular Imprinting Using New Copolymer Beads As Functional Matrix. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*.
2. Goryński, K., A. Kiedrowicz dan B. Bojko, 2016. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, Vol. 127, No. 147. Tersedia online di <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.03.001>.
3. Arvand, M., M. Vejdani dan M. Moghimi. 2008. Construction and performance characterization of an ion selective electrode for potentiometric determination of atenolol in pharmaceutical preparations. *Desalination*, 225, 176-184.
4. D. Stevenson. 1999. Trends Analyt. Chem Vol. 18, No.154. tersedia online di [https://doi.org/10.1016/S0165-9936\(98\)00094-6](https://doi.org/10.1016/S0165-9936(98)00094-6).
5. Gotardo, M. A., J. O. Tognolli, H. R. Pezza, dan L. Pezza. 2008. Detection of Propanolol in Pharmaceutical Formulations by Diffuse Reflectance Spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part A*. 69: 1103-1109.
6. Zhang, A., et al. 2012. *Analyst*, Vol. 137, No. 293.
7. Augusto, F., Leandro, WH., Noroska, GSM., dan Soraia CGNB. 2013. New materials and trends in sorbents for solid-phase extraction. *Trends in Analytical Chemistry*, Vol. 43, hal 14-23.
8. D.A. Wells. 2013. Reference Module in Chemistry. *Molecular Sciences and Chemical Engineering*. Tersedia online di <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.04661-8>.
9. A. Lagha, N. Adhoum dan L. Monser. 2011. *Chem. Biomed. Methods*, Vol. 4, No. 7. Tersedia online di <https://doi.org/10.2174/1875038901004010007>.
10. Seechamnanturakit, V dan R. Suedee. 2012. *Int. J. Appl. Sci. Technol.*, Vol. 2, No. 81.
11. F. Qiao, H. Sun, H. Yan, K. H. D dan Row. 2006. *Chromatographia*, Vol. 64 No.(11/12), hal :652-634.
12. A.N. Hasanah, R.E. Kartasasmi and S. Ibrahim. 2015. *J. Appl. Sci.*, Vol. 15, No. 1288. Tersedia online di <https://doi.org/10.3923/jas.2015.1288.1296>.
13. Bossi, A et al. 2007. Molecularly imprinted polymers for the recognition of proteins: *The state of the art. Biosens. Bioelectron.* Vol. 22:1131–1137.
14. Chen, Lingxin et al. 2016. Molecular imprinting: perspectives and applications.

- Royal Society of Chemistry Advances Review Article.*
15. Vasapollo, Giuseppe et al. 2011. Review: molecularly imprinted polymers: present and future prospective. *International Journal of Molecular Science*. 12 :5908-5945.
 16. Chen, W., et al. 2015. Molecularly Imprinted Polymers with Stimuli-Responsive Affinity: Progress and Perspectives. *Polymers*, Vol. 7, hal 1689-1715.
 17. Adumitrăchioaie, A., et al. 2018. Electrochemical Methods Based on Molecularly Imprinted Polymers for Drug Detection. *International Journal Electrochemistry Science*, Vol 13, hal 2556-2576.
 18. Yilmaz, H dan H. Basan. 2017. Spectrofluorimetric determination of atenolol from human urine using high-affinity molecularly imprinted solid-phase extraction sorbent. *Luminescence*, Vol. 32, Hal 1391-397.
 19. Hasanah, AN., Shendi, S., Mutakin, dan Driyanti R. 2017. Evaluation Performance of Molecularly Imprinted Polymer Prepared by Two Different Polymerization Method for Atenolol Recognition in Human Plasma. *Asian Journal of Chemistry*, Vol. 29, No. 11.
 20. Santos, MG., Isabela, CT., Vanessa, BB., dan Eduardo, CF. 2015. Direct doping analysis of beta-blocker drugs from urinary samples by online molecularly imprinted solid-phase extraction coupled to liquid chromatography/mass spectrometry. *Analyst*, Vol. 8.
 21. Hajizadeh, S., et al. 2013. Cryogelation of molecularly imprinted nanoparticles: A macroporous structure as affinity chromatography column for removal of β -blockers from complex samples, *Journal of Chromatography A*, Vol. 1274, hal 6-12.
 22. Attara, A.M., N. Muhammad, M. Javanbakht, dan B. A. Adergani. 2014. Molecularly Imprinted Solid-Phase Extraction for Selective Trace Analysis of Trifluoperazine. *Journal of Chromatographic Science*, Vol. 52, hal 730–738.
 23. Bodoki, E., et al. 2015. Simultaneous enantiospecific recognition of several β -blocker enantiomers using molecularly imprinted polymer-based electrochemical sensor. *Analytical Chemistry*, Vol. 87, No. 5, hal 2755-2763.
 24. Yu, J., X. Hu., R. Song., dan S. Xi. 2011. Molecularly Imprinted Polymer Microspheres Prepared by Precipitation Polymerization for Atenolol Recognition. *Advanced Materials Research*, Vol. 148-149, hal. 1192-1198.
 25. Fan, S., et al. 2013. Simultaneous and confirmative detection of multiresidues of β 2-agonists and β -blockers in urine using LC-MS/MS/MS coupled with β -receptor molecular imprinted polymer SPE clean-up. *Food & Contamonants*, Vol. 30, No. 12, hal 2093-2101.
 26. Boonjod, W., et al. 2014. Retention and selectivity of basic drugs on solid-phase extraction sorbents: Application to direct determination of β -blockers in urine. *Anal Bioanal Chem*, Vol. 406, hal 4207–4215.
 27. Ansari, S., dan M. Karimi. 2017. Novel developments and trends of analytical methods for drug analysis in biological and environmental samples by molecularly

- imprinted polymers. *Trends in Analytical Chemistry*, Vol. 89, hal 146-162.
28. Haginaka, J. 2009. *J. Sep. Sci*, Vol. 32, No. 1548.
29. Malitesta, C. 2012. *Anal. Bioanal. Chem*, Vol. 402, 1827.
30. Díaz-Díaz, et al. 2012. *TrAC, Trends Anal. Chem*. Vol. 33, No. 68.
31. Poma, et al. 2013. Solid-Phase Synthesis of Molecularly Imprinted Polymer Nanoparticles with a Reusable Template—“Plastic Antibodies”. *Advanced Functional Materials Journal*, Vol. 23, No. 22, hal 2821-2827.
32. Plotka-Wasyika, J., Natalia, S., Miguel de la, G., dan Jacek, N. 2015. Modern trends in solid phase extraction: new sorbent media. *Trends in Analytical Chemistry*, Vol. 77, hal 23-43.
33. A. Zygler, A. dan Wasik, J. Namiesnik. 2010. Retention behaviour of some high-intensity sweeteners on different SPE sorbent. *Talanta*, Vol. 82, hal 1742–1748.
34. Shen, X., C. Xu, dan L. Ye, 2012. Imprinted polymer beads enabling direct and selective molecular separation in water. *Soft Matter*, Vol. 8, hal 7169-7176.
35. Murray, G. J., dan J. P. Danaceau. 2009. *Journal Chromatography, Biomed and Application*, Vol. 877, hal 3857-3864.
36. WADA. 2014. *The World Anti-Doping Code, The 2014 Prohibited List International Standard*.
37. Davis, E. R., Loiacono dan R. J. Summers. 2008. *J. Pharmacol*, Vol. 154, hal 584–597.
38. Zeng, Shaomei et al. 2015. Molecularly imprinted polymer for selective extraction and simultaneous determination of four tropane alkaloids from *Przewalskia tangutica* Maxim. fruit extracts using LC-MS/MS. *Journal of Royal Society Chemistry Adv.*, 00:1-3.