

PENGEMBANGAN ANALISA SELEKTIF GLIBENKLAMID UNTUK PEMANTAUAN TERAPI DIABETES MELITUS MENGGUNAKAN POLIMER BERCETAKAN MOLEKUL

Lasmaryana Sirumapea¹⁾, Herlina²⁾, Hilma¹⁾, Mellinda¹⁾

¹Program Studi S1 Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Bhakti Pertiwi Palembang

²Prodi Teknologi Laboratorium Medik, Fak. Farmasi Institut Kesehatan Medistra Lubuk Pakam

Correspondence Author: lasmaryana2906@gmail.com

Diterima
17.05.2023

Direvisi
22.06.2023

Dipublikasikan
30.10.2023

© Penulis 2023

PISSN 2540-8224
EISSN 2540-8267



Penerbit:
Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung

ABSTRAK

Glibenklamid adalah obat antidiabetes dari golongan sulfonilurea yang banyak digunakan untuk terapi pada pasien diabetes. Penelitian pengembangan analisa glibenklamid telah dilakukan melalui teknik polimer bercetakan molekul. Penelitian ini bertujuan untuk mempersiapkan metode penentuan glibenklamid yang selektif dan akurat, melalui metode pencetakan molekul dengan glibenklamid sebagai molekul analit. Polimer bercetakan glibenklamid telah berhasil disintesis. Metil asam metakrilat, etilenglikodimetakrilat, benzoyl peroksida dilarutkan dalam asetonitril dan kloroform pada suhu dikontrol yaitu 70 °C. Ekstraksi dilakukan dengan pelarut metanol : asam asetat (8,5:1,5). Analisis gugus fungsi dilakukan dengan spektrofotometer FTIR yang menunjukkan puncak spesifik glibenklamid, gugus amina dan amida pada 3405 cm⁻¹. Uji selektivitas memberikan hasil nilai *imprinting factor* (IF) = 2,45 dan koefisien selektivitas (λ) terhadap ramipril = 1,21 dan terhadap metformin = 2,28. Hasil penelitian menunjukkan bahwa polimer memiliki cetakan yang baik dan selektif terhadap analisis glibenklamid.

Kata kunci: glibenklamid, polimer bercetakan molekul, selektif.

ABSTRACT

Research on the development of glibenclamide analysis has been carried out using molecularly imprinted polymeric sorbents. This study prepared a selective and accurate method of determining glibenclamide, through the molecular imprint method. Glibenclamide imprinted polymers have been successfully synthesized. Methyl methacrylic acid, ethyleneglycodimethacrylate, benzoyl peroxide were dissolved in acetonitrile and chloroform at a controlled temperature of 70 °C. Extraction was carried out with methanol: acetic acid (8.5:1.5). Physical functional group analysis was carried out with FTIR spectrophotometer which showed specific peaks of glibenclamide, amine and amide groups at 3405 cm⁻¹. The selectivity test gave the following results: *imprinting factor* (IF) = 2.45 and the selectivity coefficient (λ) for ramipril = 1.21 and against metformin = 2.28. The results showed that the polymer had a good impression and was selective for glibenclamide analysis

Keywords: glibenklamid, molecularly imprinted polymer, selective.

<http://dx.doi.org/10.23960/aec.v8i2.2023>

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan sekelompok gangguan heterogen yang ditandai oleh kelainan dalam metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak. Prevalensi DM secara global terus meningkat dan diperkirakan pada tahun 2030 akan mencapai 21.3 juta (PERKENI, 2021). Salah satu obat antidiabetes golongan antidiabetik yang sering digunakan adalah golongan sulfonilurea sebesar 29,9% yaitu glibenklamid. Glibenklamid merupakan obat yang digunakan dalam penanganan diabetes melitus dan dapat digunakan dalam jangka panjang (Hasanah *et al.*, 2014). Terapi diabetes membutuhkan waktu yang lama bahkan dalam banyak kasus terapi diabetes diperlukan seumur hidup pasien.

Pemantauan kadar gula darah perlu dilakukan terhadap pasien yang mengidap penyakit diabetes. Efisiensi pemisahan glibenklamid dibutuhkan untuk monitoring kadar obat dalam darah dalam upaya memastikan efektivitas obat. Metode analisis yang digunakan untuk analisis glibenklamid adalah menggunakan metode *spektrofotometri ultraviolet-visibel* (Growrisankar *et al.*, 2005). Metode lain yaitu ekstraksi cair-cair. Kelemahan ekstraksi cair-cair adalah kebutuhan pelarut untuk proses dalam jumlah besar (Rohayati *et al.*, 2015). Sejauh ini belum dilaporkan nilai selektifitas pada analisa kadar glibenklamid. Polimer bercetakan molekul adalah polimer yang dibuat didasarkan pada pembentukan kompleks antara molekul cetakan dengan monomer fungsional sehingga membentuk ruang polimer tiga dimensi. Polimer bercetakan molekul (PBM) disintesis bersama molekul target, melalui proses polimerisasi yang selanjutnya diekstrak untuk melepaskannya dari bingkai polimernya (Sirumapea *et al.*, 2018).

Komponen penyusun PBM meliputi analit, monomer fungsional, pengikat silang, pelarut, dan inisiator. Menurut penelitian yang dilakukan (Sirumapea *et al.*, 2018) polimer bercetakan molekul berhasil disintesis untuk molekul meropenem. Persen ekstraksi didapatkan sebesar 76,85% dan sebesar 88,03%. Polimer bercetakan molekul telah berhasil disintesis untuk meropenem dari golongan antibiotik yang memberikan nilai selektifitas yang baik. Polimer bercetakan glibenklamid bersifat selektif dengan nilai kapasitas adsorpsi yaitu 5,06 mg/g dan 3,15 mg/g pada PH 4 (Rohayati *et al.*, 2015). Penggunaan PBM dalam pendekatan ekstraksi fasa padat juga menghasilkan ekstraksi yang selektif karena adanya sisi aktif dari ikatan *receptor-like* hasil sintesa yang dapat mengenali bentuk dan posisi gugus fungsi dari analit (Sirumapea *et al.*, 2018).

<http://dx.doi.org/10.23960/aec.v8i2.2023>

Keunggulan dari PBM kapaitas absorpsi yang tinggi terhadap molekul target yang akan digunakan dalam proedur percetakan molekul dan relatif murah dan lebih mudah. Keunggulan utama dari PBM adalah selektivitas dan afinitasnya yang tinggi terhadap molekul target yang digunakan dalam prosedur pencetakan (Song, 2013).

Penggunaan glibenklamid yang semakin meluas di masyarakat membutuhkan metode penyiapan sampel yang efisien dan ramah lingkungan dalam pemantauan kadarnya. Untuk mengatasi kekurangan dari metode terdahulu perlu dicari suatu metode preparasi sampel yang cepat dan hemat pelarut, sehingga biaya yang dibutuhkan lebih murah. Metode yang diusulkan adalah polimer bercetakan molekul yang menghasilkan material molekul target secara selektif.

METODE

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah neraca analitik (Quattro), Alat gelas (Pyrex), oven (Sharp), *magnetic stirrer* (IKA C-Mag) spektrofotometer UV-Vis (Genesys 150), spektrofotometer *Fourier Tranform-Infra Red* (Shimadzu) dan mikroskop pemindai elektron (Jeol IT300). Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah metformin (PT. Dexa Medica), asam metil metakrilat, *etilen glikol dimetakrilat*, (EGDMA) dan *benzoilperoksida* (BPO) (Sigma-Aldarich), kloroform, methanol, asetronitril, glibenklamid (PT. Merck), air, asam asetat glasial.

Prosedur

Sintesis Polimer Bercetakan Molekul (PBM) dan Non Polimer Bercetakan Molekul (NPBM)

Sintesis polimer dilakukan dengan kehadiran molekul analit glibenklamid (PBM) dan tanpa molekul analit. Sebanyak 0,247 gram glibenklamid dan 0,531 mL monomer fungsional metil asam metakrilat dilarutkan dalam pelarut kloroform : asetronitril 1:1 sebanyak 10 mL dengan bantuan pengaduk magnetik selama 5 menit. Larutan homogen yang dihasilkan lalu ditambahkan dengan *etilen glikol dimetakrilat* sebanyak 3,77 mL dan *benzoil peroksida* sebanyak 100 mg. Semua komponen dihomogenkan kembali dengan pengaduk magnetik selama 40 menit, dilanjutkan dialiri gas nitrogen selama ± 10 menit. Campuran dipanaskan dalam oven pada suhu 70 °C selama 24 jam. Setelah terbentuk padatan lalu haluskan, dan ayak dengan ukuran mess 14-20. Polimer yang terbentuk dikeringkan didalam oven pada suhu 60°C selama 5 jam dan ditimbang

<http://dx.doi.org/10.23960/aec.v8i2.2023>

bobotnya. NPBM disintesis dengan prosedur yang sama tetapi tanpa glibenklamid. (Hasanah, 2016).

Ekstraksi Molekul Cetakan Polimer

Ekstraksi molekul cetakan glibenklamid dari PBM dilakukan dengan sokletasi pada suhu 70 °C selama 6 jam. Pelarut pengekstraksi adalah metanol dan asam asetat (8,5:1,5). Hasil ekstraksi dianalisa dengan spektrofotometer UV. Ekstraksi dinyatakan selesai apabila nilai adsorbansi = 0 pada panjang gelombang yang digunakan untuk analisa glibenklamid pada Panjang gelombang 245 nm. Pada saat ekstraksi, molekul cetakan dikeluarkan dari polimer, maka akan terbentuk rongga dengan sisi aktif yang spesifik sesuai molekul cetakan baik dari ukuran, bentuk dan interaksi molekulnya (Hasanah, 2016).

Karakterisasi material PBM

Karakterisasi gugus fungsi PBM dan NPBM dilakukan menggunakan spektrofotometer Fourier Transform Infra Red.

Penentuan Kapasitas Adsorpsi

PBM yang telah selesai diekstraksi dimasukkan kedalam vial 10 mL. Larutan glibenklamid dengan konsentrasi 10 ppm sebanyak 10 ml dikontakkan dengan 25 mg PBM hasil ekstraksi selama 24 jam. Konsentrasi awal (C_0) dan konsentrasi akhir (C_t) setelah kontak ditentukan untuk menentukan kemampuan polimer hasil sintesis sebagai adsorben Kapasitas adsorpsi ditentukan dengan persamaan berikut (Hasanah, 2016)

$$Q = V \frac{(C_0 - C_t)}{m} \dots\dots\dots (Pers.1)$$

V = volume larutan analit (glibenklamid)

m = massa polimer (PBM dan NPBM)

Q = kapasitas adsorpsi

Penentuan Nilai Selektivitas Menggunakan *Imprinting Factor* (IF)

Sebanyak 25 mg PBM dan NPBM dikontakkan dengan larutan glibenklamid dengan konsentrasi awal 15, 25 dan 40 ppm di dalam vial sebanyak 25 ml. Setelah 24 jam konsentrasi larutan glibenklamid ditentukan dengan alat spektrofotometri UV. IF ditentukan dengan persamaan berikut (Sirumapea *et al*, 2021):

$$IF = \frac{Q_{PBM}}{Q_{NPBM}} \dots\dots\dots (Pers.2)$$

<http://dx.doi.org/10.23960/aec.v8i2.2023>

Keterangan:

IF : *imprinting factor*

Q_{PBM} : Kapasitas adsorbs oleh PBM

N_{PBM} : Kapasitas adsorbs oleh NPBM

Penentuan Nilai Selektivitas Dengan Menggunakan Nilai Koefisien Selektifitas (α)

Pada penentuan nilai α , glibenklamid adalah molekul analit. Metformin dan ramipril adalah molekul analog. Sebanyak 25 mg PBM dikontakkan dengan 15, 25, dan 40 ppm larutan glibenklamid dan metformin di dalam vial terpisah yang berisi 10 ml larutan glibenklamid dan metformin, didiamkan selama 24 jam, konsentrasi akhir masing-masing ditentukan. Nilai α ditentukan dengan persamaan:

$$\alpha = Q_{\text{molekul analit}} / Q_{\text{molekul analog}} \dots\dots\dots (\text{Pers.3})$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

PBM dan NPBM hasil sintesis didapatkan berturut-turut sebanyak 5,985 gram dan 4,375 gram. Sintesis polimer dilakukan dengan melarutkan analit yaitu glibenklamid dengan pelarut porogen yaitu (asetonitril : kloroform) (1:1). Pelarut yang digunakan pada proses sintesis harus mampu menyatukan seluruh komponen (monomer, molekul cetakan, inisiator, pengikat silang) ke dalam fase polimerisasi. Dari penelitian sebelumnya (Hasanah *et al.*, 2016) diketahui bahwa glibenklamid larut baik dalam asetonitril dan kloroform serta mampu meningkatkan pembentukan interaksi non kovalen seperti ikatan hidrogen antara analit dan sorben saat pembentukan kompleks, serta mengeliminasi interaksi hidrofobik non spesifik lainnya. Pemilihan pelarut yang tepat diharapkan akan menghasilkan interaksi antara pelarut-analit dan monomer fungsional seperti yang diinginkan (Song, 2013). Pelarut yang digunakan pada proses ekstraksi ini adalah metanol : asam asetat (8,5 : 1,5). Sokletasi dilakukan selama 6 jam pada suhu 70 °C secara berulang-ulang. Pengamatan terhadap hasil ekstraksi glibenklamid secara sokletasi dilakukan dengan mengamati kandungan glibenklamid pada larutan pengestraksi yang dilakukan setiap selesai satu siklus sokletasi dengan identifikasi glibenklamid menggunakan alat spektrofotometer UV ($\lambda = 245 \text{ nm}$). Pada akhir ekstraksi didapatkan konsentrasi larutan hasil ekstraksi sudah tidak mengandung analit dan analit diyakini telah “mencetak” molekul glibenklamid pada permukaannya, polimer telah memiliki “cetakan” dan siap digunakan untuk analisa selanjutnya.

<http://dx.doi.org/10.23960/aec.v8i2.2023>

Penentuan kapasitas adsorpsi polimer dilakukan untuk melihat kemampuan polimer hasil ekstraksi dalam menyerap analit. Dilakukan kontak antara polimer dengan larutan analit (glibenklamid). Konsentrasi awal larutan analit 10 mgL^{-1} , dikontakkan dengan polimer PBM dan NPBM secara *batch* selama 24 jam dengan kecepatan 100 rpm. Kecepatan 100 rpm dipilih untuk mendapatkan kondisi pengadukan optimum. Kecepatan pengadukan yang terlalu tinggi dapat menyebabkan struktur adsorben menjadi rusak sehingga adsorbs menjadi tidak optimal. Data kapasitas adsorpsi pada Tabel 1 menunjukkan bahwa polimer bercetakan memberikan nilai kapasitas adsorbsi yang lebih tinggi dibandingkan nilai kapasitas adsorbsi polimer tanpa cetakan (NPBM).

Tabel 1. Kapasitas adsorbsi maksimum polimer

Polimer	C_0	C_t	$Q, \text{mg.g}^{-1}$	IF
PBM	10	6,05	3,95	2,45
NPBM	10	8,39	1,61	

Nilai selektifitas juga dapat ditentukan dengan nilai koefisien selektifitas, α . Koefisien selektifitas adalah perbandingan nilai kapasitas adsorpsi analit dengan kapasitas adsorpsi molekul analog pada polimer bercetakan. Pada penelitian ini, nilai α ditentukan terhadap senyawa pembanding metformin dan ramipril menggunakan larutan glibenklamid dengan konsentrasi 40 ppm. Nilai α untuk senyawa glibenklamid terhadap metformin dan ramipril dapat dilihat pada Tabel 2.

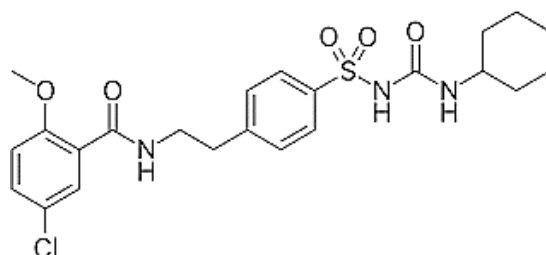
Tabel 2. Selektivitas polimer terhadap metformin dan ramipril pada konsentrasi 40 ppm

Polimer	C_0	C_t	$Q, \text{mg.g}^{-1}$	IF
Glibenklamid	40	8,6	11,4	2,28
Metformin	40	45	5	
Glibenklamid	40	3,1	7,8	
Ramipril	40	21,5	6,4	1,21

Dari Tabel 2 terlihat bahwa polimer bercetakan glibenklamid memiliki selektifitas paling baik dibandingkan dengan metformin dan ramipril hal ini disebabkan karena adanya ikatan hidrogen

<http://dx.doi.org/10.23960/aec.v8i2.2023>

antara glibenklamid dengan dengan monomer fungsional pada sisi pengenalan yang terdapat pada polimer bercetakan. Pengenalan sisi aktif untuk molekul cetakan sangat erat kaitannya dengan adanya interaksi antara monomer fungsional dan molekul analit sebelum proses polimerisasi (Ncube *et al.*, 2019). Struktur molekul glibenklamid dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur molekul glibenklamid

Penentuan koefisien selektifitas dilakukan terhadap senyawa pembanding yaitu metformin dan ramipril. Molekul analog yang digunakan adalah senyawa yang memiliki kemiripan struktur dengan glibenklamid yaitu metformin dan ramipril. PBM menunjukkan selektivitas yang lebih baik pada senyawa glibenklamid dibandingkan terhadap senyawa metformin. Selektivitas yang baik yang didapatkan untuk glibenklamid membuktikan bahwa percetakan molekul glibenklamid berhasil dilakukan.

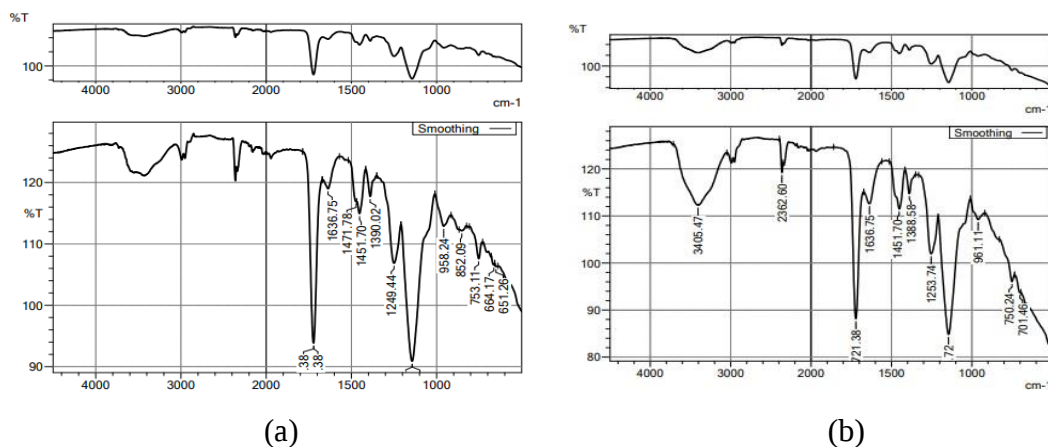
Hasil karakterisasi gugus fungsi antara PBM dan NPBM ialah terdapat perbedaan pada bilangan gelombang 3405 cm^{-1} yang mengindikasikan adanya vibrasi ulur dari gugus amina pada gugus glibenklamid dapat dilihat pada tabel 4.4. Pada penelitian ini, dilakukan karakterisasi terhadap hasil sintesis polimer bercetakan glibenklamid sebelum ekstraksi (PBM), polimer tidak bercetakan molekul (NPBM). Spektrum PBM dan NPBM memiliki kemiripan pada puncak-puncak utama Tabel 3 terdapat empat puncak utama, yaitu pada bilangan gelombang sekitar 1143 cm^{-1} , 1249 cm^{-1} , 1390 cm^{-1} , dan bilangan gelombang 1721 cm^{-1} . Bilangan gelombang 1143 cm^{-1} dan 1249 cm^{-1} menunjukkan vibrasi goyangan (*rocking*) ke dalam dari ikatan C-CH₃. Bilangan gelombang 1390 cm^{-1} menunjukkan vibrasi bengkokan simetris (*bending*) ke dalam dari ikatan C-H dari gugus metil.

Tabel 3. Karakterisasi FTIR polimer hasil sintesis

No	Senyawa	Gugus fungsi	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)	
			PBM	NPBM
1	Glibenklamid	N-H	3405	-
2	Asam metil metakrilat	C=C	1636	1636
		C-O-CH ₃	1170	1172
		C=O	1721	1721
3	EGDMA	C-CH ₃	1143	1144
		C-O	1249	1253
		C-H	1390	1388

Puncak tajam pada bilangan gelombang sekitar 1721 cm⁻¹ menunjukkan adanya gugus karbonil, vibrasi ulur ikatan C-H. Kedua spektrum PBM dan NPBM menunjukkan adanya puncak pada bilangan gelombang tersebut, karena senyawa penyusun keduanya hampir sama.

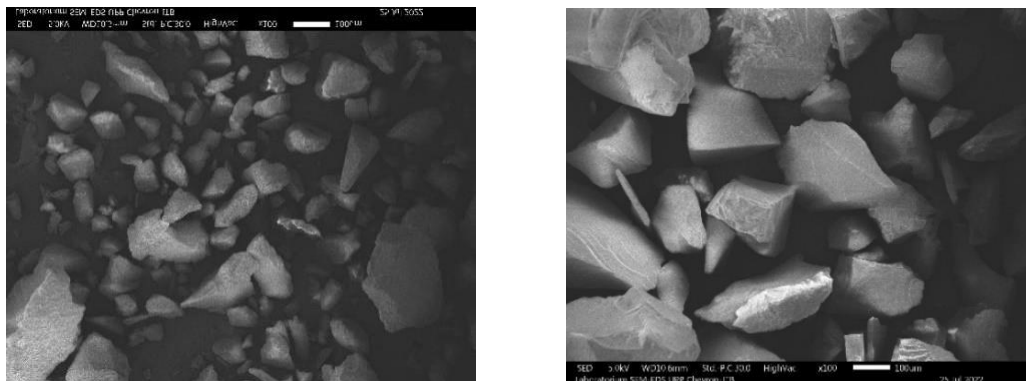
Pada bilangan gelombang 3405 cm⁻¹ terdapat puncak yang tidak tajam yang hanya terdapat pada spektrum PBM. Berdasarkan literatur, puncak ini berasal dari vibrasi ikatan N-H diantara gugus amina dan amida pada glibenklamid. Puncak-puncak ini mengindikasikan adanya gugus-gugus spesifik pada glibenklamid (Hasanah *et al.*, 2015). Spektrum FTIR PBM dan NPBM ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2. (a) Spektrum FTIR PBM dan (b) NPBM

Analisa morfologi permukaan dari PBM dan NPBM dilakukan dengan pencitraan SEM perbesaran 1000x yang terlihat pada Gambar 3. Citra SEM menunjukkan adanya perbedaan morfologi permukaan antara PBM dan NPBM. Pada permukaan PBM tampak molekul dengan <http://dx.doi.org/10.23960/aec.v8i2.2023>

ukuran lebih kecil dibandingkan ukuran molekul yang terdapat pada permukaan NPBM. Terdapat kemiripan ukuran molekul dipermukaan PBM dan NPBM, yang diduga berasal dari citra komponen penyusun polimer selain glibenklamid sebagai analit. Pada citra permukaan PBM adanya molekul glibenklamid terlihat dari adanya molekul - molekul berukuran lebih kecil yang tidak terdapat pada NPBM, yang diduga adalah molekul glibenklamid. Citra permukaan dengan SEM untuk PBM dan NPBM ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Citra permukaan dengan SEM untuk PBM (a) dan NPBM (b)

KESIMPULAN

Polimer bercetakan glibenklamid telah berhasil disintesis. Identifikasi gugus fungsi menunjukkan bahwa glibenklamid berhasil dipolimerisasikan kedalam polimer. Kapasitas adsorpsi polimer bercetakan glibenklamid lebih tinggi dibandingkan kapasitas adsorpsi polimer tanpa cetakan glibenklamid. Polimer hasil sintesis bersifat lebih selektif terhadap glibenklamid dibandingkan molekul analog metfotmin dan ramipril.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Yayasan Notari Bhakti Pertiwi Palembang atas pendanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Growrisankar D, Rajendra-kumar JM, Latha PVM. Spectrofometri estimation of glibenclamide. Asian J Chen 2005; 17 (2):1334-1336
- Hasanah, A. N., Sari, T. N., Wijaya, N., Kartasasmita, R. E., & Ibrahim, S. (2014). Study of the <http://dx.doi.org/10.23960/aec.v8i2.2023>

- binding ability of molecular imprinted solid phase extraction for glibenclamide by optimizing template: Monomer: Crosslinker ratio. *International Journal of Chemical Sciences*, 12(3), 863–870.
- Hasanah, A. N. (2016). Optimasi Kondisi Pemisahan Glibenklamid Kombinasi Metformin dengan KCKT-SPE MIP Akrilamid. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 3(2), 38. <https://doi.org/10.15416/ijpst.v3i2.8527>
- Kanai, T., Sanskriti, C., Vislawath, P., & Samui, A. B. (2013). Acrylamide based molecularly imprinted polymer for detection of m-nitrophenol. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 13(4), 3054–3061. <https://doi.org/10.1166/jnn.2013.7399>
- Ncube, S., Madikizela, L.M., Nindi, M.M., & Chimuka, L. (2019). Solid phase extraction technique as a general field of application of molecularly imprinted polymers materials. In *Comprehensive Analytical Chemistry* (1st ed, Vol. 86). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.applthermaleng.2016.09.027>
- PERKENI (2021). Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2, *Perkeni*, 46
- Rohayati, A., Hasanah, A. N., Saptarini, N. M., & Aryanti, A. D. (2015). Optimasi Kondisi Pemisahan Glibenklamid Kombinasi Metformin dalam Plasma Darah Menggunakan KCKT Optimization of Separation Condition of Glibenclamide and Metformin in Blood Plasma Using HPLC. *Ijpst*, 2(3), 96–104.
- Sirumapea, L., Zulfikar, M. A., Amran, M. B., & Alni, A. (2018). An Optimization of Functional Monomer, A Preliminary Study of Meropenem Imprinted Polymer as Selective Sorbent. *JKPK (Jurnal Kimia Dan Pendidikan Kimia)*, 3(2), 103. <https://doi.org/10.20961/jkpk.v3i2.22386>.
- Sirumapea, L., Zulfikar, M. A., Amran, M. B., & Alni, A. (2021). Selective Solid Phase Extraction of Meropenem for Human Blood Plasma using a Molecularly Imprinted Polymer, *Indonesian Journal of Chemistry*, 21 (5), 1167-1179, <https://doi.org/10.22146/ijc.64025>.
- Song, D. (2013) : Molecularly Imprinted Polymer – New Characterization Methods and Designs. *Theses and Dissertation, Scholar Common*. University of South Carolina.