

Молекулно отпечатани полимери: основни принципи, синтези и приложения

Т. В. Йорданова*, И. Г. Дакова, И. Б. Караджова

Факултет по химия и фармация, Софийски университет „Св. Климент Охридски“,
бул. „Джеймс Баучър“ 1, 1164 София
Ел. поща: t.yordanova@chem.uni-sofia.bg

Постъпила на 24.06.2015 г., рецензирана на 28.10.2015 г.

Увод

Молекулното отпечатване е процес, при който се внедрява т.нар. молекулна памет в рамките на синтетична полимерна матрица. В хода на синтеза в нея се обособяват кухини с характерни форма, размер и функционалност, които създават изключително високи селективност и афинитет към съответната шаблонна молекула. Като основополагащо за молекулното отпечатване се счита изследването на Поляков и сътр. [1], при което е синтезиран силикагел, след което част от него е сушена в атмосфера от бензен, друга – в атмосфера на толуен и трета – на ксилен. След това пробите са елуирани и изсушени до постоянно тегло. С тях са проведени редица експерименти, свързани с адсорбцията на същите въглеродороди. Изказана е хипотезата, че именно сушенето на силикагела в тяхно присъствие е фактор, който пряко влияе върху порьозността на сорбента, по-конкретно върху структурата на порите. Строги количествени зависимости не са изведени, но получените резултати и направените въз основа на тях предположения задават посоката на множество бъдещи изследвания.

Diskey провежда идентичен експеримент като синтезира силикагел в присъствие на метилоранж и негови хомолози [2]. Получените резултати категорично показват в пъти по-висока степен на сорбция при сорбента, синтезиран в присъствие на съответния шаблон, спрямо сорбцията на контролния силикагел, синтезиран в отсъствие на шаблон. По същия показател са сравнени и отделните проби силикагел, отпечатани съответно за метил-, етил-, пропил- и бутилоранж. Стойностите еднозначно демонстрират селективност на всеки от сорбентите към съответното шаблонно съединение.

Понастоящем интересът към молекулно отпечатаните полимери (MIPs) непрекъснато расте поради редица техни специфични свойства – стабилност при съхранение, възможност за работа в агресивни среди,

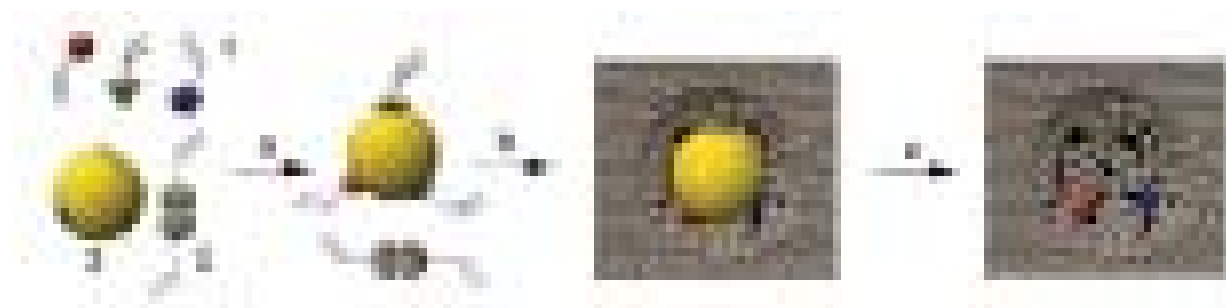
устойчивост в широки интервали на рН и температура, многократна употреба без загуба на активност, високи селективност и капацитет. Синтезите са сравнително прости и евтини и не изискват специално лабораторно оборудване. Тези характеристики създават предпоставка за широк спектър от приложения на молекулно отпечатаните полимери в различни изследователски и технологични направления. През последните десетилетия научните публикации, свързани с MIPs, достигат до около 200 годишно [3].

Целта на настоящия обзор е да представи основите на молекулното отпечатване в полимерни матрици, приложенията на отпечатаните полимери в аналитичната практика, както и да представи обобщено предмета на работа в тази насока за последното десетилетие.

Съвременна концепция за молекулното отпечатване

Съвременната концепция за синтеза на отпечатаните полимери най-общо може да бъде илюстрирана чрез фигура 1. Първоначално функционалните мономерни (1) се свързват с шаблонната молекула (3) в т.нар. предполимеризационен комплекс (а), след което се иницира полимеризация (b). Обикновено това става в присъствието на полифункционален реагент (2), чиято роля е да свързва полимерните вериги в пространствени мрежи. Именно затова подобни реагенти се наричат омережващи. Присъствието им в синтеза на молекулно отпечатани полимери е задължително, тъй като монофункционалните молекули обикновено полимеризират линейно, т.е. формирането на специфични кухини би било невъзможно. Свързването между мономерите и шаблонната молекула е важен етап от синтеза, тъй като до голяма степен определя селективността и капацитета на полимерите впоследствие.

След отстраняване на молекулата-шаблон чрез елуиране с подходящ реагент (с), в полимерната мрежа се образува кухина (молекулен отпечатък), която съвпада по размер, форма и разположение на функционалните



Фиг. 1. Принцилна схема на отпечатване в полимерна матрица: 1 – функционални мономери; 2 – омрежващ агент; 3 – шаблон (а – образуване на предполимеризационен комплекс, б – полимеризация, с – отстраняване на шаблона).

групи с молекулата-шаблон. Благодарение на „молекулната памет“ съполимерът може отново и отново да участва във високо специфично взаимодействие с шаблонното съединение.

Механизми на молекулярното отпечатване

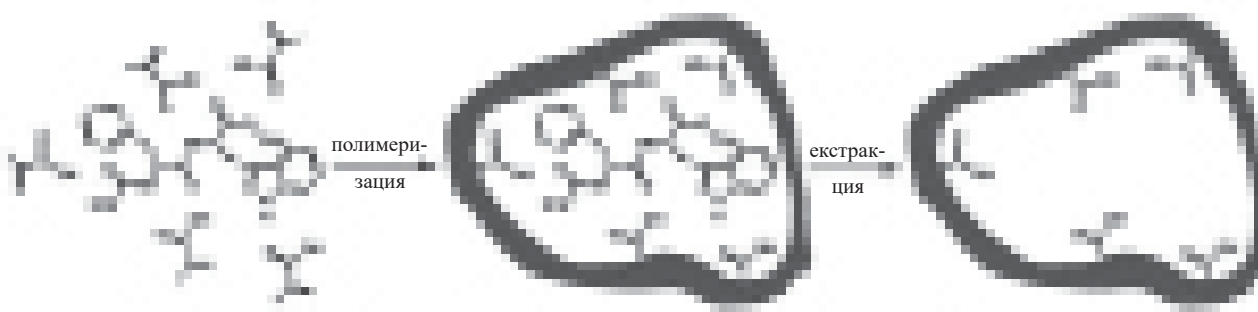
В процеса на молекулярното отпечатване в полимерни матрици са разработени три основни подхода в зависимост от начина на свързване между шаблонното съединение и функционалните мономери.

Изключително широко използван и приложим подход е нековалентният [4–8], при който функционалните мономери и отпечатваната молекула са свързани посредством водородни връзки, хидрофобни и електростатични взаимодействия и т.н. (фиг. 2). Това значително улеснява отделянето на шаблона чрез екстракция. Обикновено техниките са прости за изпълнение, а възможностите при избор на мономер – много разнообразни. Като недостатък на подхода често се посочва неравномерното разпределение на образуваните в полимерната матрица кухини. Освен това, този тип синтези се провеждат в излишък от мономера с цел да се извърши цялостно „отпечатване“ на функционалността на шаблонната молекула, при което значителни количества от мономера остават около полимерните мрежи. Това е нежелателно, тъй като води до редица неблагоприятни последици: редуциране чистотата на екстрактите при твърдофазна екстракция, неспецифични взаимодействия на анализа с полимерната матрица, повишаване

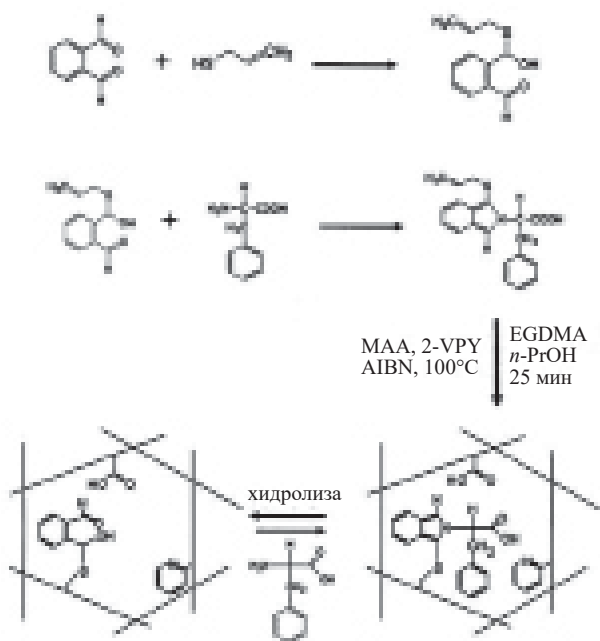
на фона при измерване [9].

При ковалентното отпечатване шаблонната молекула се свързва с мономерите посредством ковалентни връзки. След завършване на полимеризацията тя се отстранява от полимерната матрица посредством химична реакция (най-често хидролиза [11]), предизвикваща разкъсване на тези връзки, което усложнява изпълнението на техниката. Този подход е приложим само за ограничен кръг органични съединения (алкохоли, диоли, алдехиди, кетони, амини и карбоксилни киселини) [3]. Съществен недостатък на ковалентното отпечатване е необходимостта от синтез преди полимеризацията и последващо химическо третиране с цел освобождаване на шаблонната молекула. От друга страна обаче, не се налага внасянето на излишък от мономера, тъй като той се свързва по точно определен начин с шаблона, което минимизира възможностите за неспецифични взаимодействия между анализа и отпечатания полимер впоследствие. Пример за подобен синтез е показан на фигура 3.

Алтернативен на гореописаните два подхода е полуквалентният, при който шаблонът се свързва ковалентно с функционалния мономер преди полимеризацията и веднъж синтезиран така, молекулярно отпечатаният полимер взаимодейства по-нататък с шаблона по механизми, различни от ковалентния [12]. Този подход съчетава предимствата на другите два: високото ниво на хомогенност на кухините в полимерната матрица при ковалентния подход и бързото освобождаване на шаблона при нековалентния. Съществен недостатък оба-



Фиг. 2. Нековалентно отпечатване на пептиден дериват [10].



Фиг. 3. Молекулно отпечатване на фенилаланин посредством ковалентен подход [11].

че се оказва фактът, че образуваните в полимерната матрица кухини не съответстват по размер на целевата молекула, тъй като първоначалното ѝ ковалентно свързване с мономера не осигурява достатъчно пространство за следващи междумолекулни взаимодействия. Това ограничение е преодоляно чрез въвеждането в синтеза на функционална група (*sacrificial spacer*), която в последствие лесно може да бъде освободена. Whitcombe и сътр. прилагат този похват при молекулно отпечатване на холестерол [13], при което холестерил-(4-винил)-фенил карбонат съполимеризира с етиленгликол диметакрилат (EGDMA). След приключване на синтеза молекулата на холестерола се освобождава посредством алкална хидролиза, съпроводена с отде-

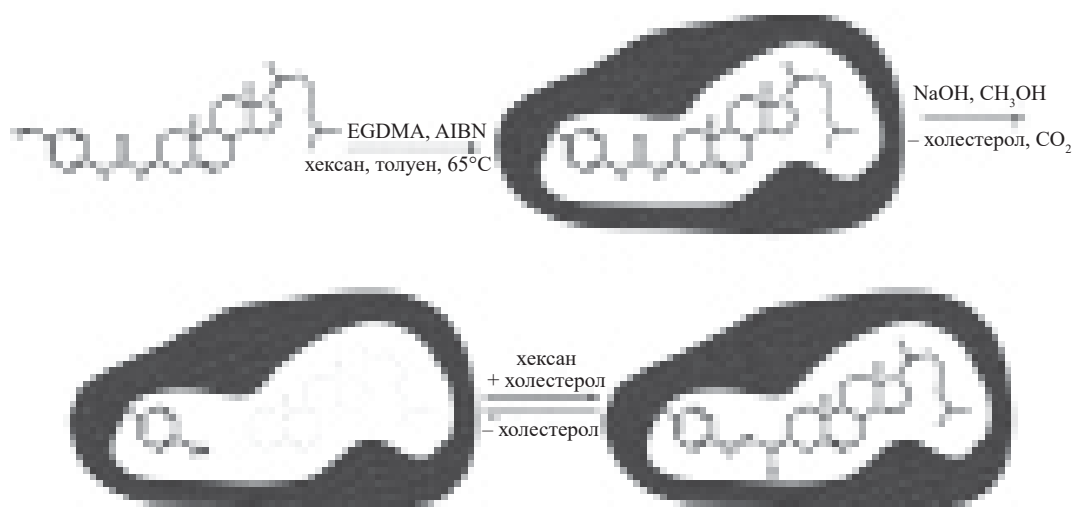
лянето на въглероден диоксид (фиг. 4). По този начин следващите взаимодействия между полимерната матрица и холестерола се осъществяват чрез водородни връзки.

Взаимодействието между функционалния мономер и шаблонната молекула е изключително важен момент при синтезите на молекулно отпечатани полимери, тъй като се цели получаването на кухини, които да са напълно съответстващи по своите форма, размери и функционалност на отпечатваната структура. Изграждането на такава полимерна материя предполага изключително високата ѝ селективност към съответния шаблон и възможност за разделянето му от вещества с близка до неговата структура.

Изходни реагенти

При планирането на всеки синтез е необходимо внимателно да се подходи при избора на условията и реагентите в зависимост от това какъв отпечатан полимер се цели да се получи и какво ще бъде неговото предназначение. Във връзка с това следва да бъде направен кратък преглед на мономерите, инициаторите, разтворителите, омрежващите агенти, както и на някои от най-широко прилаганите методи за синтез.

Мономерите, които традиционно се използват в синтезите на MIPs, са винилови и акрилови, тъй като са лесно достъпни и поведението им в условията на радикалова полимеризация е добре изучено. Могат да бъдат разделени в три групи: (а) базични (4-винилпиридин; 2-винилпиридин; 4-(5)-винилимидазол; 1-винилимидазол; алиламин; N,N'-диетил аминоетил метакриламид; N-(2-аминоетил)-метакриламид; N,N'-диетил-4-стириламин; N,N,N'-триметиламиноетил метакрилат, N-винилпирилодон и др.), (б) киселинни (метакрилова киселина; *p*-винилбензоена киселина; акрилова киселина; итаконова киселина; 2-(трифлуо-



Фиг. 4. Молекулно отпечатване на холестерол [13].

рометил)-акрилова киселина, акриламидо-(2-метил)-пропан сулфонова киселина и др.), или (в) неутрални (акриламид; метакриламид; 2-хидроксиетил метакрилат; *trans*-3-(3-пиридил)-акрилова киселина; акрилонитрил; метил метакрилат; стирен, етилстирен и др.). Тяхната функционалност е от първостепенно значение за отпечатването, тъй като посредством функционалните си групи те се асоциират с шаблонната молекула.

При ковалентното отпечатване не е необходимо вариране на отношението шаблон/мономер(и), защото сама по себе си структурата на шаблонната молекула определя броя на функционалните мономерни, които могат да бъдат ковалентно свързани с нея. При нековалентното отпечатване оптималното количествено отношение между шаблон и мономер обикновено се определя емпирично чрез вариране количеството на отпечатваното съединение [5,14]. В повечето методики за нековалентно отпечатване мономерът се взема в излишък спрямо шаблона, за да се благоприятства формирането на предполимеризационен комплекс, респ. повече специфични кухини в полимерната матрица, които от своя страна повишават селективността и капацитета на получения материал [7]. Важна за ефективността на отпечатването е и доброто съответствие при функционалностите на двата компонента на предполимеризационния комплекс.

Шаблонната молекула също играе важна роля в процеса на отпечатването. Не всички съединения могат да бъдат отпечатано успешно, тъй като е възможно да не са пригодни за условията на радикалова полимеризация. Основните въпроси, които трябва да се поставят относно шаблона при планирането на синтеза, са:

– Притежава ли група, която е способна да участва в полимеризацията?

– Има ли функционална група, която в известна степен би могла да потисне или да забави полимеризацията?

– Стабилен ли е при условията на нагриване или облъчване с ултравиолетова светлина?

Отпечатването на малки органични молекули е добре изучено и се внедрява в рутинни техники. При съединения с по-големи структури възникват затруднения, които най-вече се изразяват в тяхната нестабилност в условията на инициране на радикаловата полимеризация. Освен това, големите биомолекули трудно преминават през полимерните мрежи, за да достигнат кухините, където да се задържат селективно.

Омрежващите агенти обикновено са би- или полифункционални молекули (*p*-дивинилбензен; 1,3-дизопрופןилбензен; етиленгликол диметакрилат; триметилпропан триметакрилат и др.), които встъпват в съполимеризация с мономерите, като по този начин „омрежват“ полимерните вериги [15]. Отговорни са за механичната стабилност на молекулно отпечатаните полимери. Освен това, те определят морфологията на полимерната матрица и осигуряват устойчивото три-

измерно фиксиране на кухините, така че функционалните групи да са успешно задържани в оптималната конфигурация, позволяваща селективното разпознаване на конкретната молекула. Емпирично е установено, че оптималните количествени отношения шаблон/мономер/омрежител, при които се получават механично устойчиви полимери с достатъчна селективност, са от порядъка на 1:4:20 [4,7,16] или 1:6:30 [16].

Като инициатори най-често се използват азо- или пероксоединения, които при нагриване и/или облъчване генерират радикали, които дават началото на полимеризационния процес. Обикновено се внасят малки количества, от порядъка на 1–2 масови или молни процента спрямо общия брой молекули на полимеризиращите групи [17]. Сред най-широко използваните инициатори са азобисизобутиронитрил; азобис-диметилвалеронитрил; бензоил пероксид; 4,4'-азо(4-циановалерианова киселина).

Разтворителите изпълняват две важни функции: 1) привеждат всички участници в полимеризацията в една фаза и 2) способстват за образуването на пори в полимерната маса. Именно поради тази причина те често се наричат порогени. Техните природа и използван обем оказват значимо влияние върху морфологията на полимерите. Ако изходните компоненти имат ниска разтворимост в избрания пороген, то тогава обикновено се получават полимери с по-голяма размерност на порите. И обратно, по-добрата разтворимост на компонентите води до получаване на по-малки пори. Обемът също е фактор, който влияе върху размера на порите, като използване на по-големи обеми разтворители предполага образуване на по-големи пори. Освен това, в случаите на нековалентно отпечатване разтворителите трябва да бъдат подбирани така, че да благоприятстват формирането на предполимеризационния комплекс. Неполарни апротонни разтворители се използват, когато мономерът и шаблонната молекула са свързани посредством водородни връзки. Едни от най-често използваните разтворители са ацетонитрил, хлороформ, дихлорометан и толуен. Но ако образуването на предполимеризационния комплекс се базира на хидрофобни взаимодействия, използването на вода, етанол или други полярни разтворители е уместно.

Методи за синтез

Блокова съполимеризация

Този метод е значително прост за изпълнение и бърз, което отчасти обяснява широката му употреба [6,7]. Компонентите се смесват в сух съд и се оставят да полимеризират. Обикновено обемите на използваните разтворители са малки. Желателно е, но не задължително, реагентите да са смесват в следната последователност: шаблонното съединение, функцио-

налния мономер, омрежващия агент, разтворителя и инициатора, за да се благоприятства взаимодействието между шаблона и мономера. След смесването на компонентите, реакционната смес трябва щателно да се продуха с инертен газ, за да се изгони кислорода, тъй като той инхибира полимеризацията. Синтезът обикновено се провежда при облъчване с УВ светлина или при нагряване, като първият подход е приложим най-вече за случаите на термично нестабилно съединение в реакционната смес. След завършване на полимеризацията се получават монолитни блокове, които трябва механично да бъдат третирани (раздробяване, стриване, пресяване). Това е не само времеемко, но води и до понижаване на ефективността на получения полимер, тъй като част от активните центрове се губят.

Съществен недостатък на този метод е, че получените частици не са еднакви по форма и размери, което значително затруднява масопреноса на анализа в случаите, когато полимера се използва като стационарна фаза. Въпреки своите недостатъци, блоковата съполимеризация е изключително широко използван метод за синтез на сорбенти в твърдофазната екстракция [18–21]. Разработени са и други синтетични подходи, които от една страна преодоляват негативите на този метод, но от друга изискват детайлна оптимизация.

Утаителна полимеризация

Получаването на различните по форма и размери частици при блоковата полимеризация са съществен недостатък, който дава тласък за развитието на разнообразни синтетични подходи. Утаителната полимеризация е най-резултатният метод за получаване на сферични микрочастици с подходящи за твърдофазна екстракция размери. Те се получават чрез утаяване на полимерните вериги в резултат на омрежването им в силно разреждени системи. Тук критичен момент е изборът на разтворител, защото от него се изисква да разтваря всички изходни реагенти и да е способен да солубилизира нарастващите полимерни вериги до точно определена степен. Веднъж достигнал критичната маса, полимерът не може да бъде задържан в разтвора от съответния разтворител и се утаява. Изходната маса на мономера спрямо общия обем на разтворителя обикновено е около 3–4 тегл.%, тъй като по-високи или по-ниски концентрации могат да доведат до образуването на гел. Размерите на получените частици рядко надвишават 10 μm , а понякога дори са субмикронни.

Съществен недостатък на този метод е намирането на подходящ разтворител и/или смес от разтворители за конкретния синтез. Предимствата се изразяват в сравнително простите като изпълнение техники, както и високия капацитет на получаваните частици. Отпечатаните по този метод полимери намират приложение в твърдофазната екстракция [6,16,22–28].

Суспензионна полимеризация

Суспензионната полимеризация е друг синтетичен подход, който е способен да продуцира сферични частици с размери, подходящи за приложението им като стационарна фаза в течната хроматография и сорбенти в твърдофазната екстракция. Намира приложения в синтезите на отпечатани полимери поради своята простота [29], но има и някои съществени ограничения, най-вече в избора на диспергираща среда, различна от вода.

И тук разтворите са силно разреждени, но разликата е, че ролята на разтворителя не е да солубилизира нарастващите полимерни вериги, както при утаителната полимеризация, а да бъде диспергираща среда за получаването на полимерните частици. Обикновено тази среда е водна. Всички компоненти (мономер, шаблон, омрежител, инициатор и пороген) се внасят при енергично разбъркване, което води до формирането на капчици. Предварително се добавят и малки количества стабилизиращи вещества (в т.ч. поливинилов алкохол, метилцелулоза и др.), предпазващи капките от сливане. Следва инициране на полимеризацията, като тя протича във всяка една капка. Изолирането на продукта се осъществява сравнително лесно чрез центрофугиране на системата. Размерът на получените частици обикновено варира в интервал 5–100 μm .

Оказва се обаче, че ако от една страна работата във водна среда е удобство, то от друга страна може да бъде сериозен фактор относно отпечатването, тъй като в редица случаи водата би могла да повлияе негативно върху формирането на предполимеризационния комплекс. Алтернативни разтворители, които да са диспергираща среда, но същевременно да не разрушават предполимеризационния комплекс, са флуорсъдържащи въглеродороди. Те са инертни и не повлияват водородните връзки при нековалентното отпечатване [30,31]. Твърде високата им цена, както и необходимостта от използването на специфични стабилизатори, значително ограничават употребата им. Друг недостатък на полимеризацията в суспензия е, че размерите на получаваните частици са в твърде широк диапазон и понякога се налага пресяване с цел изолиране на по-тясна фракция.

Интересно сравнение между блоковата и суспензионната полимеризация е направено в работата на Ну и сътр. [32]. Отпечатаният по конвенционалния метод полимер показва по-добра селективност и по-висок капацитет в сравнение с друг, отпечатан за същото съединение, но синтезиран по суспензионния метод. Като възможна причина авторите посочват по-големия размер на порите при блоковия полимер, както и повечето образувани кухини за единица маса от полимера. Предимствата на сорбента, получен в суспензия, се изразяват в липсата на последваща механична обработка, регулируемия размер на частиците, както и възможността за прилагане на по-ниско налягане.

Този метод се прилага по-рядко в сравнение с предходните два. Като основна причина може да се посочи необходимостта от полярна диспергираща среда. Синтезираните чрез суспензионна полимеризация молекулно отпечатани полимери се използват най-вече като стационарни фази в течната хроматография.

In situ полимеризация

При този подход реакционната смес се внася в капиляра, след което се иницира полимеризацията, т.е. отпечатаният полимер се получава под формата на монолит директно в колони и по този начин неудобствата от механичната обработка при блоковата съполимеризация се елиминират. Освен това, при *in situ* полимеризацията се осъществява миниатюризиране на цялостния процес на отпечатването. В сравнение с конвенционалният метод, при този използваните химикали са в значително по-малки количества, респ. страничните продукти също са по-малко. Внедряването на MIPs като стационарни фази в миниатюризирани системи може да се постигне и чрез внасянето на полимерни частици в колони, но това изисква използване на фрити, за да се предотврати изнасянето на полимерния материал от системата. При *in situ* техниката те не са необходими, защото отпечатаният полимер се свързва химически със стените на силикатната капиляра. Това обикновено се постига чрез активиране на вътрешната ѝ повърхност и модифицирането ѝ с 3-(триметоксисилил)-пропил метакрилат [33]. След приключване на полимеризацията капилярата се промива с подходящи разтворители, за да се отстрани шаблонната молекула,

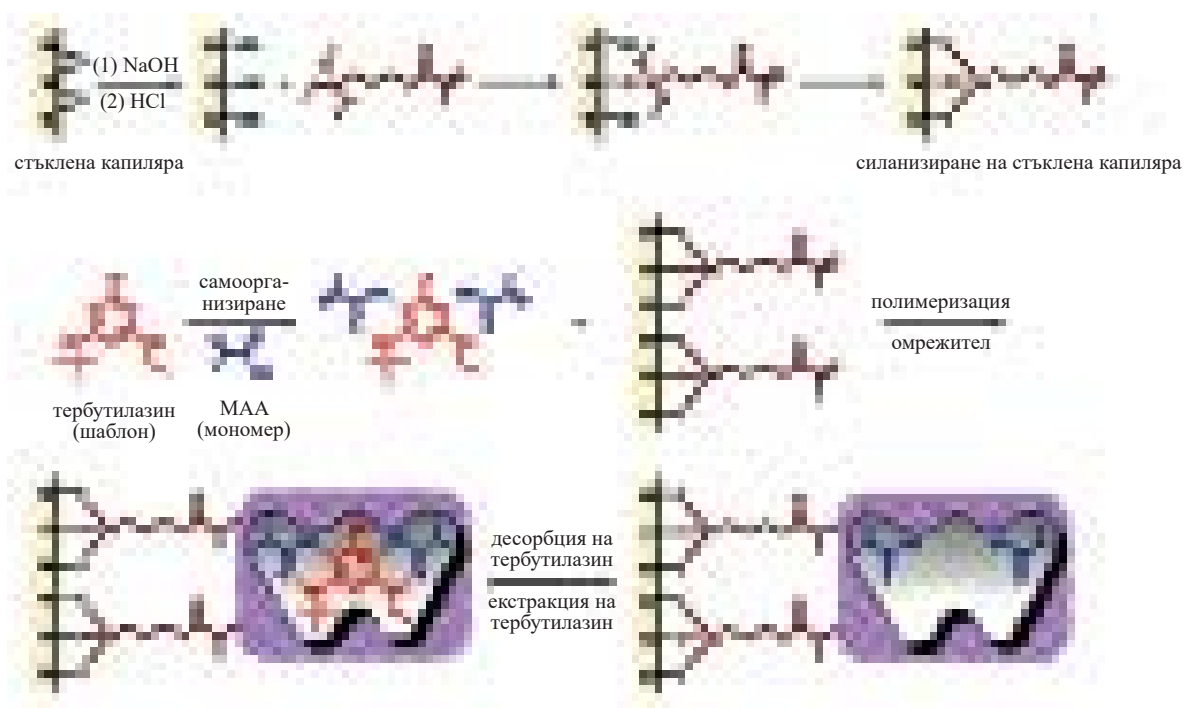
както и да се премахнат възможни остатъчни реагенти.

In situ полимеризацията е прост, бърз и евтин метод, за първи път приложена за MIPs от Matsui и сътр. [34]. Отпечатаните по този начин полимери демонстрират висока селективност [33–37]. Макропорестата им структура благоприятства бързия масопренос и възможността за отпечатване както на малки органични молекули, така и на макромолекули. Намират приложение най-вече в капилярната електрохроматография [38].

Повърхностно отпечатване (surface imprinting)

Тази техника се базира на изграждането на молекулно отпечатания полимер върху повърхността на някакъв носител, най-често силикагел. Образува се полимерен слой, който е химически свързан с повърхността на нано- или микро размерни частици силициев диоксид [39]. Това от една страна осигурява получаването на еднакви по форма и размер частици, а от друга улеснява достъпа на анализа до полимерните кухини, както и по-пълното му освобождаване впоследствие.

Повърхността на силикагела се активира с цел освобождаване на силанолните групи, след което те реагират със свързващия агент 3-(триметоксисилил)пропил метакрилат. По този начин тя се модифицира така, че да носи групи, способни да полимеризират. Аналогична техника за повърхностно отпечатване може да се реализира и върху стъклена капиляра като носител [40]. Повърхността обикновено се обработва с флуороводородна киселина, за да се увеличи, след което се активира с цел освобождаване на силанолните групи. Пример за такъв синтез е показан на фигура 5.



Фиг. 5. Синтез на молекулно отпечатан полимер върху повърхността на стъклена капиляра [40].

Таблица 1. Синтези на молекулно отпечатани полимери

Шаблон	Мономер	Омрежител	Разтворител	Метод	Аналит	Литература
бисфенол А	4-VP	TRIM	ацетонитрил/толуен	УП	бисфенол А	28
бупивакаин	MAA	EGDMA	толуен	ПО	бупивакаин	41
диацетил морфин	MAA	EGDMA	ацетонитрил	<i>in situ</i>	диацетил морфин	35
киналфос	MAA	EGDMA	ацетонитрил	БП	киналфос, диазинон, хлорпирифос	7
кокаин	MAA, 4-VP	EGDMA, TRIM	дихлорометан, ацетонитрил	БП	кокаин, бензоилекгонин	4
меламин	9-винилкарбазол	EGDMA	етиленгликол	УП	меламин	25
никотин	MAA, TFMAA	DVB	толуен/ацетонитрил	УП	никотин	26
пропазин метакрилат	MAA	EGDMA	толуен	УП	триазини	27
теофилин	акриламид	EGDMA	толуен/додеканол	<i>in situ</i>	кофеин, теофилин	37
урацил	MAA	акрилонитрил	втечен CO ₂	<i>in situ</i>	урацил	36
флорфеникол	4-VP, MAA	EGDMA	тетрахидрофуран	БП, УП	флорфеникол	6
ципрофлоксацин	MAA	EGDMA	метанол/вода	БП	ципрофлоксацин	21
ципрофлоксацин	MAA	EGDMA	метанол	СП	флуорохинолони	29
хидрохинон	MAA	TRIM	ацетонитрил/толуен	УП	хидрохинон	42
холестерол	MAA	EGDMA	хлороформ/толуен	БП	холестерол	20

Използвани съкращения: DVB – дивинилбензен; EGDMA – етиленгликол диметакрилат; MAA – метакрилова киселина; TFMAA – трифлуорометакрилова киселина; TRIM – триметилпропан триметакрилат

Повърхностно отпечатаните полимери намират приложение при екстракцията на аналити от комплексни матрици преди тяхното хроматографско определяне [39–41]. В таблица 1 са дадени някои примери за приложението на описаните методи за синтез и избор на изходни реагенти при отпечатването на различни шаблонни молекули.

Физични форми на молекулно отпечатаните полимери

Изборът на подходящ метод за синтез и неговата оптимизация са ключови фактори при получаването на отпечатан полимер с конкретни желани свойства. Този набор от характеристики включва не само формирането на кухини с подходящи размер и функционалност, но и оптималната поръзност на полимера, която да гарантира свободния достъп на молекулите на аналита до тях. Освен това, под внимание трябва да се вземат и други важни свойства – механична устойчивост, възможност за работа в агресивни среди, термична стабилност.

Молекулно отпечатаните полимери могат да бъдат получавани под няколко форми:

– частици: получават се чрез механична обработка на полимерния материал и отделяне на фракцията с желан размер.

– зрънца: микроразмерни сферични частици, които се поучават в хода на самия синтез. Традиционно такива се синтезират чрез утайтелна или суспензионна полимеризация.

– монолитни пълнежи: полимерният материал се получава директно в колоната (*in situ*) и може да се използва непосредствено след отстраняване на шаблона.

– покрития: отпечатаните полимери се синтезират върху повърхността на подходящ носител (силикагел, стъкло и др.)

– фибри: синтезират се в тънки стъклени капилляри, които се разрушават след края на синтеза, като полимерът остава под формата на фибра.

Мембрани – порести материали, които се характеризират с висока селективност и лесен достъп на аналита до специфичните кухини. Разделянето зависи не само от отпечатания полимер, а и от морфологията и дебелината на самата мембрана. Според диаметъра на порите си мембраните биват микропорести (< 2 nm), мезопорести (2–50 nm) и макропорести (50–500 nm). Могат да бъдат синтезирани в хода на самото молекулно отпечатване или отпечатаният полимер да се получава върху мембрана с подходяща морфология.

Приложения

Твърдофазна екстракция (SPE)

Твърдофазната екстракция е широко използван метод за разделяне и концентриране на аналити от разнообразни по своята природа матрици. В сравнение с течностно-течната екстракция, твърдофазната има редица предимства: SPE техниките са по-бързи и възпроизводими, използват се по-малки обеми разтворители, получават се по-чисти екстракти, лесно могат да бъдат внедрени в автоматизирани системи. За първи път молекулно отпечатаните полимери са приложени като сорбенти в твърдофазната екстракция от Sellergren при разделяне и концентриране на пентмидин в урина [43]. Днес са широко използвани поради тяхната изключително

висока селективност. Освен това, те демонстрират стабилност при широк диапазон от експериментални условия. И не на последно място, сравнително ниската им цена също е значително предимство.

Най-напред сорбентът се внася в колонка, най-често изработена от полипропилен. Количествата на отпечатания полимер, необходими за целите на твърдофазната екстракция, обикновено варират между 40 и 200 mg с размер на частиците в интервал 20–60 μm . Материалът се поставя между полиетиленови фрити с цел да се предотврати изнасяне на полимера от системата. Следват четири основни стъпки: 1) кондициониране на системата, 2) пропускане на пробата, 3) промиване и 4) елуиране.

Под кондициониране на системата обикновено се разбира пропускане на подходящ разтворител или смес от разтворители, така че да се създадат оптимални условия за сорбцията на конкретния анализ.

Втората стъпка е пропускане на пробата. Критичен момент тук е изборът на разтворител. Ако не бъде подбран правилно, той може да възпрепятства взаимодействието между анализа и сорбента, което би довело до непълна адсорбция. В повечето случаи отпечатаните полимери, които намират приложение в твърдофазната екстракция, задържат анализа посредством водородни връзки и/или слаби елестростатични взаимодействия, които лесно могат да бъдат повлияни от средата. Казано с други думи, степента на сорбция силно зависи от разтворителя, чрез който ще бъде внесена пробата. Счита се, че използването на самия пороген, в който е проведен синтезът, е едно от най-добрите решения на този етап от пробоподготовката, тъй като се предполага, че именно в него би могла да се постигне максимална степен на сорбция.

Третият етап е промиването. Целта на тази стъпка е да изнесе всички матрични компоненти, задържани неспецифично от полимерната матрица. Условията на промиване (природа и обем на разтворителя, pH и пр.) обаче трябва да бъдат оптимизирани по начин такъв, че да не се разрушат специфичните взаимодействия между полимера и анализа. Това е особено важно при случаите, в които пробите се внасят директно като водни разтвори, докато при въвеждане на проби в някакъв органичен разтворител, тази стъпка може и да се пренебрегне. При пропускането на водни проби през сорбента, както матричните компоненти, така и анализите се задържат неселективно от полимерната матрица. В такъв случай условията на промиване, най-вече разтворителят, трябва да бъдат подбрани така, че да елуират пречещите компоненти и същевременно да се осъществи селективно задържане на анализите. В най-добрия случай, след правилно кондициониране, пропускане на пробата през системата и промиване при подходящи условия, единственото съединение, адсорбирано от полимера, е анализът. Често използвани са реакционни среди са дихлорометан, толуен, хлоро-

форм и др. Понякога за промиване е подходящо да се използва самия пороген, тъй като в най-ниска степен би създавал условия за десорбция на анализите [44,45]. Високата селективност на отпечатаните полимери позволява тяхното почти пълно отделяне от компонентите на матрицата, дори и в случаите, когато тя е комплексна. Саго и сътр. използва молекулно отпечатан полимер, за да изолира ципрофлоксацин от урина [19]. Получени са екстракти с висока чистота, така че директно са анализирани маспектрометрично.

Последната стъпка в SPE е елуирането. Необходимо е да се подбере такъв елуент, който е способен да прекъсне взаимодействието между анализа и полимерния сорбент. Тъй като в повечето случаи това са водородни връзки, то полярни органични разтворители като метанол, ацетонитрил и др. са подходящи за тази цел. Използваните обеми са малки, за да се постигне по-висок фактор на концентриране. В някои случаи обаче свързването между анализа и сорбента е по-здраво и се налага обемът на елуента да бъде увеличен. С цел да се избегне това към елуента се добавят малки количества (< 5% v/v) органичен модификатор, чиято функция е именно да отслаби това свързване. Като такива модификатори се използват оцетна киселина [46], трифлуороцетна киселина и др.

Съществено затруднение при MIP-SPE процедурите се създава от трудното отделяне на шаблона след синтеза. Ако шаблонната молекула не е елуирана напълно от сорбента, това води до изкуствено завишаване на резултатите при анализа впоследствие. В литературата е известно като „bleeding of cartridge“ и се забелязва отчетливо при определяне на ниски концентрации, както и при използването на методи с висока чувствителност. Този проблем обикновено се решава като при синтеза за шаблон се използва не самия анализ, а съединение с много близка до неговата структура. По този начин дори и да присъства в елуата, шаблонът е различен от анализа и не пречи на неговото количествено определяне. Описаното свойство е известно под названието „cross-selectivity“ и е желано и в някои други случаи. Например, когато се цели определянето на няколко компонента от един и същи клас, възможността това да стане с един сорбент е предимство [47].

При класическата твърдофазна екстракция, в прекъснат („off-line“) режим, след елуирането се получава екстракт и анализите в него се определят количествено посредством подходящ аналитичен метод (хроматография, маспектрометрия и т.н.) [25,48–50]. При поточен („on-line“) MIP-SPE сорбентът е в предколоне, която директно е свързана с хроматографска система [51–54]. В този случай най-голямо затруднение създава изборът на елуент, тъй като той е и подвижна фаза в хроматографската система. Тя трябва да бъде подбрана така, че да е способна да елуира анализа в максимална степен, защото в проивен случай неговите хроматографски пикове ще са разширени и/или припокрити.

При поточен режим количествата на използвания сорбент са по-малки в сравнение с този в прекъснат, респ. и обемите на пробите са по-ниски. При едно и също количество на използвания сорбент, достигнатите граници на откриване при поточен режим са по-ниски [55]. Това е така, защото тук цялото количество на анализа, задържан от сорбента, се елуира и определя количествено, докато при прекъснатите процедури може да е частично. Друго значително предимство на MIP-SPE в поточен режим е минималният риск от загуби и замърсяване на пробата, тъй като няма никакви допълнителни манипулации върху пробата между концентрирането и измерването, а тя направо постъпва в хроматографската колона. Тази техника е изключително удобна в случаите, когато в дадена проба интерес представляват няколко анализа и отпечатаният полимер в предколоната е способен селективно да ги задържа [54]. Пречещите матрични компоненти се задържат неспецифично от полимерната матрица и се отстраняват при стъпката на промиване, след което по-

движната фаза елуира специфично сорбираните компоненти и ги внася в хроматографската колона.

Въпреки своите предимства, поточната MIP-SPE се прилага много по-рядко в сравнение с прекъснатата, като причината за това е най-вече в по-сложното и времеемко оптимизиране на условията. В таблици 2–5 са дадени някои примери за приложението на MIP-SPE в прекъснат и поточен режим при анализа на биологични проби и проби от околната среда.

Молекулно отпечатаните полимери намират приложение в твърдофазната екстракция на широк кръг от анализи във води, почви, седименти, храни, напитки, биологични проби и др. В много случаи концентрациите им са твърде ниски и количественото им определяне без предварително концентриране е невъзможно.

Твърдофазна микроекстракция (SPME)

Твърдофазната микроекстракция притежава някои значителни предимства в сравнение с широко прилага-

Таблица 2. Твърдофазна екстракция с MIP в поточен („on-line“) и прекъснат („off-line“) режим

Шаблон	Аналит	Проба	Режим	Литература
алфузозин	алфузозин	кръвна плазма, почва	прекъснат	50
атразин	атразин	черен дроб	прекъснат	56
бензо(а)пирен	бензо(а)пирен	води	прекъснат	49
кофеин	кофеин, теобромин, теофилин	урина, кафе, напитки	поточен	54
4-нитрофенол	4-нитрофенол	води	поточен	18,53
пинаколилметил-фосфонат	алкил фосфонати	почва	поточен	55
сулфаметазин	сулфаметазин	мляко	прекъснат	57
тербутилазин	триазини	речни води	прекъснат	58
7-хидроксикумарин	7-хидроксикумарин	урина	прекъснат	48

Таблица 3. Приложения на MIP-SPE в анализа на проби от околната среда

Шаблон	Аналит	Проба	Метод	Литература
бисфенол А	бисфенол А	питейна вода	LC-UV	60
бисфенол А	бисфенол А	повърхностни води	LC-MS	61
галиева киселина	галиева киселина	<i>Emblica officinalis</i>	HPLC-UV	59
диклофенак	диклофенак	речни и отпадъчни води	LC-UV	67
иргарол	триазини	речни води	LC-UV	52
карбамазепин	карбамазепин	отпадъчни води	LC-UV	62
6-кетоестрадиол	17-β естрадиол	речни води	LC-MS	63
кофеин	метилксантини	води	LC-UV	64
моносулфурон	моносулфурон	почви	LC-UV	65
1-нафтален сулфонат	нафтален сулфонати	речни води	LC-UV	66
4-хлорофенол	хлорофеноли, нитрофенол	речни води	LC-UV	18
пентахлорофенол	пентахлорофенол	повърхностни и отпадъчни води	LC-UV	68
пропазин метакрилат	атразин, пропазин, симазин	почви	LC-UV	27
тербутилазин	триазини	повърхностни води	LC-UV	58
циклобарбитал	фенобарбитал, циклобарбитал, амобарбитал, фенитонин	речни води	LC-MS	51
ципрофлоксацин	еноксацин, норфлоксацин, данофлоксацин, енрофлоксацин	почви	LC-UV	29

Таблица 4. Приложения на MIP-SPE в анализа на биологични проби

Шаблон	Аналит	Проба	Метод	Литература
алфузозин	алфузозин	плазма	LC-UV	70
диазепам	бензодиазепини	коса	LC-MS/MS	71
допамин	допамин	урина	LC-FLD	76
енрофлоксацин	марбофлоксацин, ципрофлоксацин норфлоксацин енрофлоксацин	урина	LC-FLD	74
карбамазепин	карбамазепин	урина	LC-UV	62
кетамин	кетамин норкетамин	коса	LC-MS/MS	73
кокаин	кокаин, бензоилекгонин	коса	LC-MS	4
ламотригин	ламотригин	серум	LC-UV	72
1-нафтиламин 2-нафтидамин 3-аминобифенил 4-аминобифенил	1-нафтиламин 2-нафтидамин 3-аминобифенил 4-аминобифенил	урина	LC-MS/MS	69
офлоксацин	хинолони	урина	LC-UV	75
триметоприм	триметоприм	урина	LC-MS	32

Таблица 5. Приложения на MIP-SPE в анализа на храни и напитки

Шаблон	Аналит	Матрица	Метод	Литература
бисфенол А	бисфенол А	вода, мляко	LC-MS	80
диазинон	диазинон	вода, краставици	HPLC-UV	5
кверцетин	кверцетин, катехин кпигалокатехин галат епикатехин	чай, какао, грозде	HPLC-PDA-FL	16
киналфос	киналфос, диазинон, хлорпирифос	грозде, ябълки	HPLC-UV	7
офлоксацин	ципрофлоксацин енрофлоксацин	мляко	LC-UV	79
о-фталова киселина	домоинова киселина	миди	LC-UV, LC-MS	82
охратоксин А	охратоксин А	джинджирил	UPLC-FLR, LC-ESI-MS/MS	77
пириметанил	пириметанил	вино	LC-UV	83
пропазин метакрилат	атразин, пропазин, симазин	картофи, царевица	LC-UV	27
флорфеникол	флорфеникол	пилешко месо, риба, мед	HPLC	6
хитозан	кверцетин, хитозан	гинко билоба	LC-UV	84
хлорамфеникол	хлорамфеникол	мляко, скариди	LC-UV	81
циромезин	меламин	мляко	LC-UV, GC-MS	78

ните екстракционни техники. Използването на разтворители е значително намалено, като дори може да бъде елиминирано в случаите на термична десорбция [85]. Като сорбенти се използват фибри, които обикновено са с диаметър от порядъка на 100–300 μm и дължина около 1–2 cm. Ако анализът е термично стабилен, десорбцията може да се осъществи директно в инжекционната система на газов хроматограф. Ако сорбираното съединение е термично нестабилно, тогава се елуира с подходящ разтворител и се определя количествено, най-често с течна хроматография. По-голямата част от търговски достъпните фибри обаче сорбират неселективно, което в някои случаи може да доведе до съществени проблеми при инструменталното измерване. Предимствата на SPME (ниска празна проба, кратко време за изпълнение, ниска цена), съчетани с високата селективност на отпечатаните полимери, дават възможност да се преодолеят основните недостатъци на течност-течната и твърдофазната екстракция.

При синтез на полимерни фибри за SPME обикновено се прилагат два подхода. Първият се основава на блок-съполимеризация, тъй като при нея се получава монолитен полимер, който добива формата на съда и след приключване на синтеза той може да бъде отстранен [35]. Често за тази цел са използвани силикатни капилари с диаметър от микронен порядък. Един от основните недостатъци на монолитните полимерни фибри е, че са твърде чупливи и податливи на механични въздействия. Turiel и сътр. получават фибри по следния начин: реакционната смес се внася в капиларата без предварително да е извършено силанизиране на вътрешната ѝ повърхност, след което се затваря със запушалки в двата края [86]. Предварително тя е обработена така, че на всеки пет сантиметра от дължината ѝ следва 1 cm, на който е свалено защитното външно покритие. След приключване на полимеризацията незащитената повърхност на капиларата се обработва с амониев бифлуорид с цел нейното отстраняване. Получени са

фибри с добра гъвкавост и стабилност, които са приложени за екстракция на триазини от хранителни проби.

Вторият подход се състои в нанасянето на отпечатан полимер върху някакви търговски достъпни фибри. Ну и сътр. използват фибри от силициев диоксид, върху които след силанизиране на повърхността се синтезира полимерен слой, отпечатан за прометин, със средна дебелина 25 μm [87]. Фибрите са използвани за SPME на триазини от четири различни матрици, като анализите са определени количествено чрез високоразделителна газова хроматография. Границите на откриване са между 12–90 ppt. Полимерното покритие е стабилно и не понижава активността си дори след проведени над 100 екстракции.

Твърдофазна екстракция чрез магнитна бъркалка облицована с MIP

Тази техника е въведена за първи път от Batulssen и сътр. [88] като основно цели повишаване количеството на сорбента спрямо това при фибрите в SPME. Основава се на използването на магнитна бъркалка, чиято повърхност е покрита с полидиметилсилоксан (PDMS). Количеството сорбент, което се нанася е от 50 до 250 пъти повече в сравнение с това при SPME. Сорбираните върху покритието съединения могат да се елуират с малки обеми органичен разтворител или да се десорбират термично в GC система. Както SPME, така и тази техника е изключително удобна за рутинна работа. Времето за екстракция, както и обемите на елуентите, са значително редуцирани. Повечето търговски достъпни покрития обаче са на основата на PDMS, т.е. неполярни. За да се разшири приложимостта на техниката са синтезирани и сорбенти за полярни съединения [89,90].

Молекулно отпечатаните полимери намират приложение при изработването на такъв тип сорбенти. Магнитът обикновено е в стъклена обвивка, чиято външна повърхност се силанизира и върху повърхността ѝ се синтезира отпечатаният полимер, като дебелината на полимерния слой се контролира чрез продължителността на синтеза. По този начин са синтезирани сорбенти, използвани за екстракция на естрогени във водни проби [91], допамин във водни, биологични и фармацевтични проби [92,93], бисфенол А в козе мляко [94]. Тази екстракционна техника намира приложение и при разделянето на енантиомери. Zhu и сътр. синтезират отпечатан за L-глутамин полимер, който демонстрира висока селективност в присъствието не само на близки по структура аминокиселини, но и на D формата на глутамин [95].

Матрично твърдофазно диспергиране (MSPD)

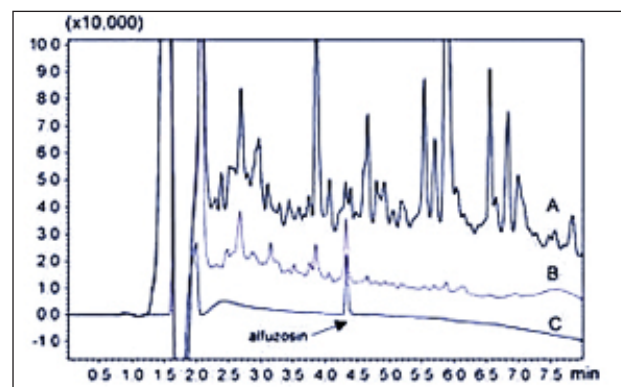
Матричното твърдофазно диспергиране е проста и бърза екстракционна техника, която позволява директна работа с твърди и вискозни проби. Характеризира се с

простота на изпълнение, ниска цена, малки обеми на използваните разтворители и на количествата сорбенти, високи екстракционна ефективност и селективност [96,97]. MSPD се реализира чрез четири основни стъпки: 1) смесване на сорбента и пробата, последвано от фино стриване, което да позволи компонентите на пробата да се диспергират върху сорбента; 2) внасяне на сместа в колонка, спринцовка или SPE картридж; 3) промиване с подходящ разтворител с цел отстраняване на пречещите компоненти; 4) елуиране.

От гледна точка на своето изпълнение, MSPD се отличава от класическата твърдофазна екстракция единствено по първия етап. Но съществената разлика между двете техники се състои в това, че при матричното диспергиране компонентите на цялата пробата са в контакт със сорбента, в резултат на което се получават изключително чисти екстракти, които нямат нужда от допълнително пречистване. Отношението на количествата сорбент и проба могат да варират, като обикновено молекулно отпечатаният полимер се взема в 2–4-кратен излишък спрямо пробата [98]. Размерът на частиците на сорбента е около 100 μm , тъй като използването на по-ситни фракции може значително да увеличи времето за елуиране, както и да доведе до запушване на колонката.

Високата ефективност и простота на изпълнение на MSPD успешно се съчетава с предимствата на молекулно отпечатаните полимери. Прилагането им в качеството на сорбенти в тази техника обаче понякога е затруднено заради съдържанието на вода при някои проби [99]. Матричното твърдофазно диспергиране с използване на молекулно отпечатани полимери намира редица приложения, сред които изолиране на хлорамфеникол в риба [99], стероиди в козе мляко [98] и др.

Течната хроматография е най-често използваният метод за количествено определяне на анализите след тяхното разделяне и концентриране посредством горепосочените екстракционни техники. На фигура 6 са показани хроматограмите, получени при определяне на алфуозин в почвени екстракти със и без предварително разделяне посредством MIP-SPE.



Фиг. 6. Хроматограми: А – директно инжектиране на почвен екстракт с добавка алфуозин 40 ng/g; В – след MIP-SPE процедура; С – стандартен разтвор на алфуозин [50].

Стационарни фази (MIPSPs)

Молекулно отпечатаните полимери са материали, които намират приложение и като стационарни фази в течната хроматография [69]. Съществено предимство на тези стационарни фази е, че могат успешно да разделят енантиомери и диастереомери поради високата си селективност към отпечатаната оптично активна форма [100,101]. Например, ако един полимер е отпечатан за L-формата на дадена аминокиселина, то при хроматографско разделяне той ще задържа преимуществено нея и ще пропуска D-формата. Докато колона, чиято стационарна фаза е идентичен, но неотпечатан полимер, не може да раздели двата енантиомера. Чрез използването на молекулно отпечатаните полимери като стационарни фази с висока енантиселективност могат да се разделят дори дипептиди с два хирални центъра. Ramström и сътр. съобщават за разделянето на L-Phe-L-Trp от DD, DL и LD формите, при което факторите на разделяне са съответно 17.8, 14.2 и 5.21 [10].

Един от основните недостатъците на хроматографска система с MIP стационарна фаза се състои в ниската ефективност (3000–4000 теоретични тарелки), която се дължи най-вече на неравномерното разпределение на специфичните кухини в полимерната маса. Методите, които традиционно се прилагат за синтез на молекулно отпечатани стационарни фази, са суспензионната и утаителната полимеризации. Блоквата съполимеризация има ограничено приложение, причината за което е получаването на разнородни по размер и форма частици, което допълнително понижава ефективността и затруднява масопреноса.

Заклучение

Молекулно отпечатаните полимери са материали, които притежават редица характерни свойства. Те са стабилни при съхранение, възобновими и устойчиви при работа в широки температурни и pH интервали. Високата им селективност, както и способността им за продължителна работа без загуба на активност, позволяват успешното им използване като стационарни фази в течната хроматография и като сорбенти в различни екстракционни техники. Възможностите на SPE, SPME, SBE и MPSD, съчетани с предимствата на молекулно отпечатаните полимери, значително се увеличават и намират все по-широки приложения при анализа на храни, напитки, биологични проби и проби от околната среда.

Литература

1. М. Поляков, ЖФХ, (1931) 799.
2. F. H. Dickey, The preparation of specific adsorbents, Proc. Nat. Acad. Sci., (1949) 227.
3. C. Alexander, H. S. Andersson, L. I. Andersson, R. J. Ansell, N. Kirsch, I. A. Nicholls, J. O'Mahony, M. J. Whitcombe, J. Mol. Recogn., 19 (2006) 106.
4. V. Thibert, P. Legeay, F. Chapuis-Hugon, V. Pichon, Talanta, 88 (2012) 412.
5. D. Davoodi, M. Hassanzadeh-Khayyat, M. A. Rezaei, S. A. Mohajeri, Food Chem., 158 (2014) 421.
6. S. Sadeghi, M. Jahani, Food Chem., 141 (2013) 1242.
7. M. M. Sanagi, S. Salleh, W. A. W. Ibrahim, A. A. Naim, D. Hermawan, M. Miskam, I. Hussain, H. Y. Aboul-Enein, J. Food Comp. Anal., 32 (2013) 155.
8. H. H. Yang, W. H. Zhou, X. C. Guo, H. Q. Chen, H. Q. Zhao, Talanta, 80 (2009) 821.
9. G. Mayes, M. J. Whitcombe, Adv. Drug Delivery Rev., 57 (2005) 1742.
10. O. Ramström, I. A. Nicholls, K. Mosbach, Tetrahedron Asymmetry, 5 (1994) 649.
11. C.-C. Lin, G.-R. Wang, C.-Y. Liu, Anal. Chim. Acta, 572 (2006) 197.
12. E. Caro, N. Masque, R. M. Marce, F. Borrull, P. A. G. Cormack, D. C. Sherrington, J. Chromatogr. A, 963 (2002) 169.
13. M. J. Whitcombe, M. E. Rodriguez, P. Villar, E. N. Vulfson, J. Am. Chem. Soc., 117 (1995) 7105.
14. H. Kim, D. A. Spivak, J. Am. Chem. Soc., 125 (2003) 11269.
15. P. A. G. Cormack, A. Z. Elorza, J. Chromatogr. B, 804 (2004) 173.
16. M. del Mar Castro López, M. C. C. Pérez, M. S. D. García, J. M. L. Vilarino, M. V. G. Rodríguez, L. F. B. Losada, Anal. Chim. Acta, 721 (2012) 68.
17. H. Yan, K. H. Row, Int. J. Mol. Sci., 7 (2006) 155.
18. E. Caro, R. M. Marce, P. A. G. Cormack, D. C. Sherrington, F. Borrull, J. Chromatogr. A, 995 (2003) 233.
19. E. Caro, R. Marcé, P. Cormack, D. Sherrington, F. Borrull, J. Sep. Sci., 29 (2006) 1230.
20. Y. Shi, J.-H. Zhang, D. Shi, M. Jiang, Y.-X. Zhu, S.-R. Mei, Y.-K. Zhou, K. Dai, B. Lu, J. Pharm. Biomed. Anal., 42 (2006) 549.
21. Y. Lu, B. Zhao, Y. Ren, G. Xiao, X. Wang, C. Li, Polymer, 48 (2007) 227.
22. F. G. Tamayo, J. L. Cassillas, A. Martin-Esteban, Anal. Bioanal. Chem., 381 (2005) 1234.
23. E. H. Hernandez, R. S. Martinez, E. R. Gonzalo, Int. J. Mol. Sci., 12 (2011) 3322.
24. R. Carabias-Martinez, E. Rodriguez-Gonzalo, E. Herrero-Hernandez, M. E. Diaz-Garcia, J. Sep. Sci., 28 (2005) 453.
25. N. A. Yusof, S. K. A. Rahman, M. Z. Hussein, N. A. Ibrahim, Polymers, (2013) 1215.
26. H. Sambe, K. Hoshina, R. Moaddel, I. W. Wainer, J. Haginaka, J. Chromatogr. A, 1134 (2006) 88.
27. C. Cacho, E. Turiel, A. Martin-Esteban, D. Ayala, C. Perez-Conde, J. Chromatogr. A, 1114 (2006) 255.
28. J. Zhang, M. Jiang, L. Zou, D. Shi, S.-R. Mei, Y.-X. Zhu, Y. Shi, K. Dai, B. Lu, Anal. Bioanal. Chem., 385 (2006) 780.
29. E. Turiel, A. Martin-Esteban, J. L. Tadeo, J. Chromatogr. A, 1172 (2007) 97.
30. A. Mayes, K. Mosbach, Anal. Chem., 68 (1996) 3769.
31. R. J. Ansell, K. Mosbach, J. Chromatogr. A, 787 (1997) 55.
32. S.-G. Hu, L. Li, X.-W. He, Anal. Chim. Acta, 537 (2005) 215.
33. S. Hjerten, J. Chromatogr. A, 347 (1985) 191.
34. J. Matsui, T. Kato, T. Takeuchi, M. Suzuki, K. Yokoyama, E. Tamiya, I. Karube, Anal. Chem., 65 (1993) 2223.
35. D. Djozan, T. Baheri, J. Chromatogr. A, 1166 (2007) 16.
36. Q. Zhang, T. Kusunoki, Q. Xu, H. Wang, T. Kobayashi, Anal. Bioanal. Chem., 388 (2007) 665.
37. H.-W. Suna, F.-X. Qiao, G.-Y. Liu, J. Chromatogr. A, 1134 (2006) 194.
38. L. Schweitz, L. I. Andersson, S. Nilsson, Anal. Chim. Acta, 435 (2001) 43.
39. Y. Peng, Y. Xie, J. Luo, L. Nie, Y. Chen, L. Chen, S. Du, Z. Zang, Anal. Chim. Acta, 674 (2010) 190.
40. Y. Hu, J. Li, Y. Hu, G. Li, Talanta, 82 (2010) 464.
41. J. Courtois, G. Fischer, B. Sellergren, K. Irgum, J. Chromatogr. A, 1109 (2006) 92.
42. X. Kan, Q. Zhao, Z. Zhang, Z. Wang, J.-J. Zhu, Talanta, 75 (2008) 22.

43. B. Sellergren, *Anal. Chem.*, 66 (1994) 1578.
44. P. Lulinski, D. Maciejewska, M. B. Klimkowska, M. Szutowski, *Molecules*, 12 (2007) 2434.
45. D. Stevenson, *Trends Anal. Chem.*, 18 (1999) 154.
46. C. Lopez, B. Claude, P. Morin, M. Pelissou, R. Pena, J. P. Max, J. P. Ribet, *J. Sep. Sci.*, 34 (2011) 1902.
47. E. Herrero-Hernandez, R. Carabias-Martinez, E. Rodriguez-Gonzalo, *Int. J. Mol. Sci.*, 12 (2011) 3322.
48. M. Walshe, J. Howarth, M. T. Kelly, R. O'Kennedy, M. R. Smyth, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 16 (1997) 319.
49. J.-P. Lai, R. Niessner, D. Knopp, *Anal. Chim. Acta*, 522 (2004) 137.
50. F. Chapuis, J.-U. Mullot, V. Pichon, G. Tuffal, M.-C. Hennion, *J. Chromatogr. A*, 1135 (2006) 127.
51. K. Hoshina, S. Horiyama, H. Matsunaga, J. Haginaka, *J. Chromatogr. A*, 216 (2009) 4957.
52. H. Sambe, K. Hoshina, J. Haginaka, *J. Chromatogr. A*, 1152 (2007) 130.
53. N. Masque, R. M. Marce, F. Borrull, P. A. G. Cormack, D. C. Sherrington, *Anal. Chem.*, 72 (2000) 4122.
54. G. Theodoridis, C. K. Zacharis, P. D. Tzanavaras, D. G. Themelis, A. Economou, *J. Chromatogr. A*, 1030 (2004) 69.
55. S. Le Moulec, A. Begos, V. Pichon, B. Bellier, *J. Chromatogr. A*, 1108 (2006) 7.
56. M. T. Muldoon, L. H. Stanker, *Anal. Chem.*, 69 (1997) 803.
57. G. V. Prada, P. Martinez-Ruiz, A. J. Reviejo, J. M. Pingarron, *Anal. Chim. Acta*, 539 (2005) 125.
58. T. Pap, V. Horvath, A. Tolokan, G. Horvai, B. Sellergren, *J. Chromatogr. A*, 973 (2002) 1.
59. S. Pardeshi, R. Dhodapkar, A. Kumar, *Food Chem.*, 146 (2014) 385.
60. X. Jiang, W. Tian, C. Zhao, H. Zhang, M. Liu, *Talanta*, 72 (2007) 119.
61. M. Kawaguchi, Y. Hayatsu, H. Nakata, Y. Ishii, R. Ito, K. Saito, H. Nakazawa, *Anal. Chim. Acta*, 539 (2005) 83.
62. A. Beltran, E. Caro, R. M. Marce, P. A. G. Cormack, D. C. Sherrington, F. Borrull, *Anal. Chim. Acta*, 597 (2007) 6.
63. Y. Watabe, T. Kubo, T. Nishikawa, T. Fujita, K. Kaya, K. Hosoya, *J. Chromatogr. A*, 1120 (2006) 252.
64. R. G. da Costa Silva, F. Augusto, *J. Chromatogr. A*, 1114 (2006) 216.
65. X. Dong, N. Wang, S. Wang, X. Zhang, Z. Fan, *J. Chromatogr. A*, 1057 (2004) 13.
66. E. Caro, R. M. Marce, P. A. G. Cormack, D. C. Sherrington, F. Borrull, *J. Chromatogr. A*, 1047 (2004) 175.
67. Z. Sun, W. Schuessler, M. Sengl, R. Niessner, D. Knopp, *Anal. Chim. Acta*, 620 (2008) 73.
68. D.-M. Han, G.-Z. Fang, X.-P. Yan, *J. Chromatogr. A*, 1100 (2005) 131.
69. J. Yu, S. Wang, G. Zhao, B. Wang, L. Ding, X. Zhang, J. Xie, F. Xie, *J. Chromatogr. B*, 958 (2014) 130.
70. F. Hugon-Chapuis, J. U. Mullot, G. Tuffal, M.-C. Hennion, V. Pichon, *J. Chromatogr. A*, 73 (2008) 1196.
71. M. M. Ariffin, E. I. Miller, P. A. G. Cormack, R. A. Anderson, *Anal. Chem.*, 79 (2007) 256.
72. S. A. Mohajeri, S. A. Ebrahimi, *J. Sep. Sci.*, 31 (2008) 3595.
73. N. Harun, R. A. Anderson, P. A. G. Cormack, *Anal. Bioanal. Chem.*, 396 (2010) 2449.
74. E. Benito-Peña, S. Martins, G. Orellana, M. C. Moreno-Bondi, *Anal. Bioanal. Chem.*, 393 (2009) 235.
75. H.-W. Sun, F.-X. Qiao, *J. Chromatogr. A*, 1212 (2008) 1.
76. R. Suedee, V. Seechamnaturakit, B. Canyuk, C. Ovatlamporn, G. P. Martin, *J. Chromatogr. A*, 1114 (2006) 239.
77. J. Cao, S. Zhou, W. Kong, M. Yang, L. Wanb, S. Yang, *Food Control*, 33 (2013) 337.
78. L. He, Y. Su, Y. Zheng, X. Huang, L. Wu, Y. Liu, Z. Zeng, Z. Chen, *J. Chromatogr. A*, 1216 (2009) 6196.
79. H. Yan, M. Tian, K. H. Row, *J. Sep. Sci.*, 31 (2008) 3015.
80. D. K. Alexiadou, N. C. Maragou, N. S. Thomaidis, G. A. Theodoridis, M. A. Koupparis, *J. Sep. Sci.*, 31 (2008) 2272.
81. X. Shi, A. Wu, S. Zheng, R. Li, D. Zhang, *J. Chromatogr. B*, 850 (2007) 24.
82. T. Kubo, M. Nomachi, K. Nemoto, T. Sano, K. Hosoya, N. Tanaka, K. Kaya, *Anal. Chim. Acta*, 577 (2006) 1.
83. C. Baggiani, P. Baravalle, G. Giraudi, C. Tozzi, *J. Chromatogr. A*, 1141 (2007) 158.
84. J. Matsui, I. A. Nicholls, T. Takeuchi, *Tetrahedron Asymmetry*, 7 (1996) 1357.
85. C. L. Arthur, J. Pawliszyn, *Anal. Chem.*, 62 (1990) 2145.
86. E. Turiel, J. L. Tadeo, A. Martín-Esteban, *Anal. Chem.*, 79 (2007) 3099.
87. X. Hu, Y. Hu, G. Li, *J. Chromatogr. A*, 1147 (2007) 1.
88. E. Baltussen, P. Sandra, F. David, C. Cramers, *J. Microcol. Sep.*, 11 (1999) 737.
89. X. Huang, D. Yuan, *J. Chromatogr. A*, 1154 (2007) 152.
90. N. R. Neng, M. L. Pinto, J. Pires, P. M. Marcos, J. M. F. Nogueira, *J. Chromatogr. A*, 1171 (2007) 8.
91. Y. Hu, Y. Zheng, F. Zhu, G. Li, *J. Chromatogr. A*, 1148 (2007) 16.
92. B. B. Prasad, A. Srivastava, M. P. Tiwari, *J. Colloid Interface Sci.*, 396 (2013) 234.
93. Y. Lei, G. Xu, F. Wei, J. Yang, Q. Hu, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 94 (2014) 118.
94. W. Zhan, F. D. Wei, G. H. Xu, Z. Cai, S. H. Du, X. M. Zhou, F. Li, Q. Hu, *J. Sep. Sci.*, 35 (2012) 1036.
95. X. Zhu, Q. Zhu, *J. Appl. Polym. Sci.*, 109 (2008) 2665.
96. S. A. Barker, *J. Biochem. Biophys. Methods*, 70 (2007) 151.
97. L. Capriotti, C. Cavaliere, A. Lagana, S. Piovesana, R. Samperi, *Trend Anal. Chem.*, 43 (2013) 53.
98. J. Ganan, S. Morante-Zarcelero, A. Gallego-Pico, R. M. Garcinuno, P. Fernandez-Hernando, I. Sierra, *Talanta*, 126 (2014) 157.
99. Y. Guo, M. Guan, C. D. Zhao, H. X. Zhang, *Anal. Bioanal. Chem.*, 392 (2008) 1431.
100. H. Khan, T. Khan, J. K. Park, *Sep. Purif. Technol.*, 62 (2008) 363.
101. X. Huang, H. Zou, X. Chen, Q. Luo, L. Kong, *J. Chromatogr. A*, 984 (2003) 273.

Molecularly imprinted polymers: basic principles, syntheses and applications

T. V. Yordanova, I. G. Dakova, I. B. Karadjova

*Faculty of Chemistry and Pharmacy, St. K. Ohridski
University of Sofia, 1 J. Bourchier Blvd.,
1164 Sofia, Bulgaria
E-mail: t.yordanova@chem.uni-sofia.bg*

Molecularly imprinted polymers are materials with notable properties, the main being an extremely high selectivity to imprinted molecules. Due to the memory effect introduced into the polymer matrix during the preparation process, these materials have a strong affinity toward target analyte and could be successfully used for selective solid phase extractions. Furthermore, molecularly imprinted polymers find numerous applications in analyses of foods, drinks, environmental and biological samples as sorbents for solid phase microextraction, matrix solid phase dispersion, stir-bar extraction as well as stationary phases in liquid chromatography.