

Ana Erceg Kuzmić
INA-Industrija nafte d.d.
Sektor istraživanja i razvoja

Sinteza i primjena molekulski tiskanih polimera

ISSN: 0351-1871

UDK: 678:66.09

Pregledni rad / Review article

Primljeno / Received: 12. 1. 2005.

Prihvaćeno / Accepted: 7. 3. 2005.

Sažetak

U radu je dan pregled najnovijih spoznaja i trendova iz područja molekulski tiskanih polimera (*imprintni polimeri*). Prikazani su osnovni postupci sinteze s posebnim osvrtom na primjenu u području ekstrakcije na krutoj fazi, razdvajanja enantiomera, u tekućinskoj kromatografiji visoke djelotvornosti i tankoslojnoj kromatografiji.

KLJUČNE RIJEČI:

funkcionalni monomeri
imprintni polimeri
karakterizacija
molekula analita
molekulski tiskani polimeri
primjena
sinteza

KEYWORDS:

application
characterization
functional monomers
imprinted polymers
molecularly imprinted polymers
template molecule
synthesis

The synthesis and application of molecularly imprinted polymers

Summary

The paper reviews the current state and trends in molecular imprinting. The basic methods for the preparation of imprinted polymers are presented, with particular emphasis on the application of the crosslinked imprinted polymers in solid state extraction, chiral separations, high performance liquid chromatography and thin layer chromatography.

Uvod / Introduction

Sinteza i primjena polimera u koje se tijekom polimerizacije tiskaju šupljine željenoga oblika, u posljednje vrijeme ima sve veći značaj. Takvi se polimeri nazivaju molekulski tiskani odnosno imprintni polimeri (engl. *molecular imprinting polymers*, MIPs). Priređuju se putem dva, u osnovi različita postupka: kovalentnim i nekovalentnim vezanjem molekula. U oba je slučaja funkcionalni monomer odabran tako da je moguća međuovisnost funkcionalnih

skupina molekule koja se želi utisnuti u polimer, molekulâ analita (engl. *template molecule*), te da polimerizira s molekulom analita. Kod kovalentnoga postupka molekula je analita kovalentno vezana s funkcionalnim monomerom. Nakon polimerizacije s višefunkcionalnim monomerom (umrežavalo), molekula analita se kemijski uklanja iz umrežene polimerne matrice. Kod nekovalentnoga postupka molekula analita se kombinira s funkcionalnim monomerom koji može reagirati nekovalentnim interakcijama s molekulom analita.

Kopolimerizacijom funkcionalnih monomera s molekulom umrežavala nastaje visokoumreženi kruti polimer. Slijedi postupak uklanjanja molekula analita iz polimerne matrice što rezultira šupljinama definirana oblika i veličine pogodnih za prepoznavanje molekula komplementarnih molekulama analita. U literaturi je opisan i kombinirani postupak dobivanja imprintnoga polimera. Za njega je karakteristično kovalentno vezanje monomera i molekula analita, dok je proces reverzibilnoga vezanja rezultat nekovalentnih interakcija, najčešće vodikovih veza.

Postupak molekulskih otisaka omogućuje priređivanje sintetskih polimera s povećanom selektivnosti za određene molekule. Prvi put je opisana u području organskih polimera 1972. godine u radovima Wulffa i Sarhana¹ te Takagishia i Klotza,² koji su neovisno objavili sintezu organskih polimera s preferiranom selektivnošću za pojedine ligande. Postupak se sastojao u polimerizaciji kovalentno vezanih funkcionalnih monomera s molekulama analita u prisutnosti monomera za umrežavanje. Treba spomenuti da je mnogo ranije, početkom 30-ih godina prošloga stoljeća, konceptijski sličan pristup objavljen u radovima Polyakova i suradnika³ koji se odnose na selektivno vezanje liganda na silikatnoj matrici, a zatim u radovima Paulinga⁴ vezano za biomolekule. Međutim, mnogo je godina nakon objavljenih Wulffovih rezultata učestalost istraživanja u ovome području bila relativno slaba. Značajan je napredak postignut istraživanjima Mosbacha i suradnika,^{5,6} koji su uveli nekovalentni postupak u priređivanju otisaka i tako proširili područje njihove primjene. Nakon toga su imprintni polimeri postali interesantni, ne samo sa znanstvenoga stajališta, već i zbog mogućnosti primjene u raznim područjima.

Sinteza polimernih imprinta provodi se mehanizmom slobodnih radikala u masi ili otopini, s azo- ili peroksidnim inicijatorima. U sintezi se koriste različiti funkcionalni monomeri i analiti, kao i sredstva za umrežavanje (višefunkcionalni monomeri). Izbor uvjeta polimerizacije, uključujući i postupak polimerizacije te monomera, analita i umrežavala, ovisi o namjeni polimernoga imprinta.

U relativno kratkome razdoblju od 10-ak godina, molekulski tiskani polimeri su našli primjenu u brojnim područjima. Uobičajeno se njihova primjena svrstava u tri osnovna područja: separacijski procesi, sredstva za oponašanje enzima ili katalitički aktivni spojevi u enzimskoj tehnologiji i organskoj sintezi te senzori u kojima polimeri zamjenjuju biološke materijale.

U nastavku su opisane osnove sinteze molekulski tiskanih polimera mehanizmom slobodnih radikala, postupci sinteze MIP-ova ko-

valentnim, nekovalentnim i kombiniranim interakcijama (izbor funkcionalnoga monomera, analita, umrežavala, optimiranje polimerne strukture, ekstrakcija analita), metode karakterizacije umreženih MIP-ova, postupci polimerizacije te primjena s posebnim osvrtom na ekstrakciju na krutoj fazi, razdvajanje enantiomera, u tekućinskoj kromatografiji visoke djelotvornosti (HPLC) i tanslojnoj kromatografiji (TLC).

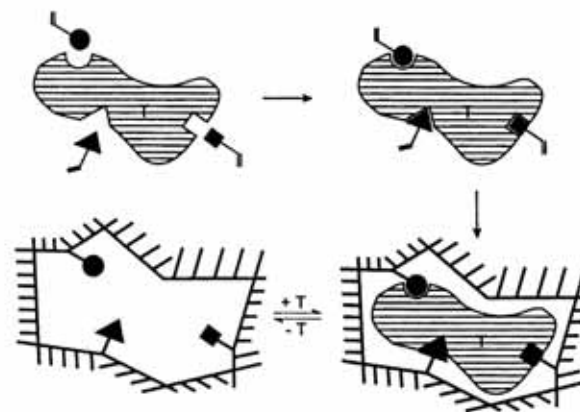
Sinteza molekularnih imprintnih polimera mehanizmom slobodnih radikala / The synthesis of molecularly imprinted polymers by free-radical polymerization

Polimerni molekularni tiskani materijali općenito se dobivaju mehanizmom slobodnih radikala zbog niza prednosti toga mehanizma polimerizacije. Osim manje selektivnosti radikala prema monomeru u odnosu na ionske inicijatore, na reakciju polimerizacije neznatno utječe prisutnost kiselina, lužina ili promjena polarnosti otapala.⁷ To omogućuje sintezu imprintnih polimera pri bitno različitim uvjetima. Inicijacija je polimerizacije u pravilu termička ili fotokemijska. Polimerizacija se može provoditi pri različitim temperaturama u svrhu povećanja mogućnosti ugradnje različitih molekula analita, npr. termički nestabilnih ili slabo topljivih. Nadalje, ovaj mehanizam omogućuje izbor optimalnih uvjeta za međudjelovanje funkcionalnih vinilnih monomera i molekula analita prije nego li proces polimerizacije uznapreduje.¹¹ Za inicijaciju polimerizacije u praksi se najviše koriste azo- i peroksidni inicijatori zbog pogodnoga vremena poluraspada pri uvjetima pogodnima za sintezu molekularnih imprinta. Najčešće upotrebljavani azoinicijator je 2,2'-azobisisobutironitril (AIBN), a peroksidni, dibenzoil peroksid (Bz₂O₂).

Za reakcije inicijacije, propagacije i terminacije u sintezi imprinta mehanizmom radikalne polimerizacije vrijede opća pravila i osnovne jednadžbe izvedene za proces radikalne polimerizacije. Prema tome, i odstupanja od osnovnih jednadžbi uzrokovana sporednim reakcijama, kao što je npr. prijenos lančane reakcije na monomer, inicijator, otapalo, polimer ili analit. Posljednji oblik prijenosa posebno je interesantan za polimerne imprinte. Naime, neki analiti nisu pogodni za reakciju prijenosa radikala jer su sami po sebi monomeri ili mogu prenositi slobodne radikale na inicijator odnosno na rastući polimer. Zbog toga se prije same polimerizacije provode modelne reakcije kako bi se utvrdio spomenuti utjecaj.

Molekularni tiskani polimeri s kovalentnim ili stehiometrijskim nekovalentnim interakcijama / Molecularly imprinted polymers with covalent or stoichiometric noncovalent interactions

Dobivanje organskih imprintnih polimera kovalentnim interakcijama prvi je put objavljeno u radovima Wulffa i suradnika.^{1,12,13} Početna je ideja bila prirediti polimere sa specifičnim šupljinama definiranoga oblika i strukturne središnjosti funkcionalnih skupina. Postupak se sastoji u interakciji funkcionalnih monomera s molekulama analita kovalentnim vezama. Kopolimerizacijom kompleksa monomer-analit s višefunkcionalnim monomerom, u pogodnome otapalu mehanizmom slobodnih radikala, nastaju kruti visokoumreženi kopolimeri. Uklanjanjem molekula analita (obično ekstrakcijom ili hidrolizom) iz umrežene se matrice dobije imprintni polimer koji sadrži šupljine sa specifično orijentiranim funkcionalnim skupinama (mjesta prepoznavanja). Na taj je način dobiven sustav koji s velikom selektivnošću može prepoznati molekule kompleksirane molekulama analita. Mehanizam nastajanja kalupnih šupljina prema Wulffu¹⁴ ilustriran je na slici 1.



SLIKA 1. Prikaz tiskanja specifičnih šupljina u umreženome kopolimeru s analitom (T) koji ima tri različite skupine za vezanje¹⁴

FIGURE 1. Representation of the imprinting of specific cavities in a crosslinked copolymer by a template (T) with three different binding groups¹⁴

Optimiranje strukture molekularni tiskanih polimera / The optimisation of the molecularly imprinted polymer structure

Za sintezu molekularnih imprintnih polimera optimalnih svojstava potrebna je usklađenost svojstava krutosti i fleksibilnosti polimernih lanaca. Krutost osigurava očuvanje željene strukture molekularnih šupljina nakon uklanjanja molekula analita, dok je određena fleksibilnost lanaca potrebna kako bi se postigla brza ravnoteža u oslobađanju i ponovnome vezanju molekula analita u kalupnim šupljinama. Pritom treba postići što bolju pristupačnost molekularnih šupljina, kao i dobra mehanička i termička svojstva polimera. Općenito, u sintezi imprinta treba postići ravnotežu između selektivnosti i kinetičkih parametara. Istraživanje utjecaja otapala pokazalo je da izbor porogenoga otapala utječe na strukturu i svojstva polimera. Istodobno je utjecaj na selektivnost neznatan.^{15,16}

Svojstva molekularnih imprinta ovise i o reakcijama mjesta prepoznavanja.^{17,18,19} Taj je utjecaj izražen u procesu polimerizacije pri uklanjanju molekula analita i ponovnoj ugradnji u molekularne šupljine. Ukratko se može opisati na sljedeći način: u polimerizaciji su poželjne stehiometrijske reakcije funkcionalnoga monomera i molekula analita; kompleks analit-funkcionalni monomer treba biti stabilan za vrijeme polimerizacije; orijentacija veze treba biti stalna odnosno reakcija treba biti termodinamički i kinetički stabilna. Uklanjanje analita treba provesti pri blagim uvjetima i što potpunije. Kod reverzibilnoga vezanja analita reakcije trebaju biti brze, a ravnoteža reakcije optimalna kako bi se mogla jednostavno pomakati u bilo kojemu smjeru; reverzibilno vezanje treba biti što selektivnije, a reakcije aktivnih skupina trebaju biti fiksne. Interakcije mogu biti kovalentne ili nekovalentne. Kod kovalentnih ili stehiometrijskih nekovalentnih interakcija funkcionalne skupine su stabilizirane za vrijeme polimerizacije, nakon čega su uklopljene isključivo u tiskanim šupljinama polimera. Kovalentne interakcije su posebno pogodne kada se veliki postotak analita može ukloniti iz polimera i interakcije sa supstratima jako ubrzati katalizom. Reakcije vezanja koordinacijom metala mogu se u osnovi promatrati kao specifičan tip kovalentnih interakcija. Kod stehiometrijskih nekovalentnih interakcija potreban je veliki suvišak monomernih funkcionalnih skupina u polimerizaciji da bi došlo do potpunoga kompleksiranja molekula analita. Na taj je način većina aktivnih skupina statistički inkorporirana u polimer. Prema Sellergrenu⁹

samo 15 % šupljina uklopljenih u polimer može ponovno preuzeti molekule analita. Preostalih 85 % je ireverzibilno izgubljeno za separaciju. Mogući razlog tomu je skupljanje većine šupljina. Nasuprot tomu u stehiometrijskim interakcijama uklanjanje analita obično dovodi do bubrenja šupljina, što omogućuje ponovno preuzimanje 90 - 95 % molekula analita.¹⁷ Ponovnim aktiviranjem šupljine zauzmu početni obujam. Dakle, molekularni imprinti koji se priređuju nestehiometrijskim nekovalentnim interakcijama, općenito nisu pogodni za preparativna odjeljivanja. S druge strane, analiti se lako ekstrahiraju, a reverzibilne su reakcije sa supstratom u principu brze. Struktura molekula analita i područje primjene određuju koji je tip interakcija najpogodniji za pojedini slučaj. Tako npr. u proizvodnji kromatografskih materijala za analitičke svrhe prednost imaju jednostavne nekovalentne interakcije. Na taj se način materijali dobivaju lakše i višak mjesta prepoznavanja nema odlučujuću ulogu u razdvajanju. U sintezi katalizatora imaju prednost kovalentne i stehiometrijske nekovalentne interakcije, jer veliku važnost ima položaj te orijentacija mjesta prepoznavanja i katalitički aktivnih skupina u molekulskim šupljinama. Detaljna su istraživanja pokazala da selektivnost u razdvajanju enantiomera u kromatografskoj analizi ovisi o rasporedu funkcionalnih skupina i obliku kalupnih šupljina.²⁰⁻²² Ipak, dominantan je utjecaj rasporeda funkcionalnih skupina.^{20, 21}

Monomeri za umrežavanje / The crosslinking monomers

U sintezi tiskanih polimera koristi se velik broj bifunkcionalnih monomera, npr.: N,N'-metilendiakrilamid,²³ N,N'-diakrilolil-1,4-diaminobenzen,²³ etilenglikoldimetakrilat (EDMA),²⁴ divinilbenzen (DVB),²⁴ trimetilolpropan trimetakrilat (TRIM),²⁵ pentaeritrol triakrilat (PETRA),²⁵ diakrilamidi i dimetakrilamidi,^{23, 26} te N,O-diakrilolifenilalaninol.²⁷ U praksi se najčešće koriste EDMA i DVB.

U istraživanjima Wulffa i suradnika²⁴ uspoređeni su rezultati sinteze imprinta na osnovi stirena i metakrilata. Smole priređene s DVB-om u kromatografiji su manje selektivne i termički stabilne u usporedbi s onima na osnovi metakrilata. Zamjenom DVB-a s meta-di-izopropilbenzenom postižu se određena poboljšanja u tom smislu.^{26, 28} Slabija svojstva polimera s DVB-om pripisuju se slabijoj solvataciji u većini standardnih otapala koja se koriste u kromatografiji.²⁹ Ti su polimeri, osim toga, krući što se odražava na slabijemu bubrenju u usporedbi sa smolama istoga tipa dobivenim s EDMA.²⁴

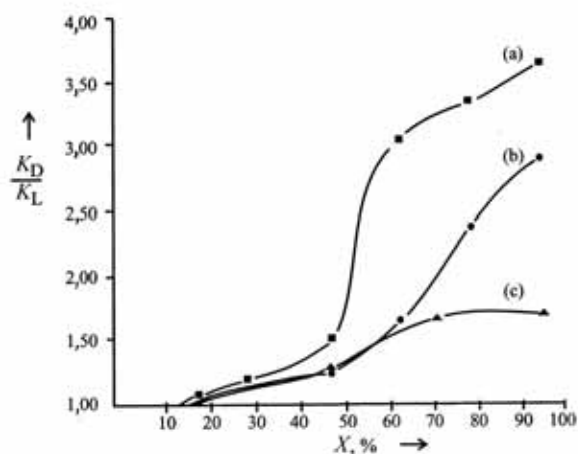
U sintezi imprinta na osnovi metakrilata, kao sredstvo za umrežavanje najčešće se primjenjuje EDMA. Razlog je tomu što su materijali na osnovi EDMA mehanički i termički stabilni, imaju dobru sposobnost solvatacije u većini medija i brzi prijenos topline uz dobra svojstva prepoznavanja različitih analita. EDMA ima prednost i zbog toga što zadržava selektivnost u duljem razdoblju i pri povišenoj temperaturi, što je dokazano primjenom u HPLC-u. Izuzetak su trimetakrilatni monomeri, kao što je TRIM, koji pokazuje bolja svojstva prepoznavanja u slučaju peptidnih analita.³⁰ Monomeri za umrežavanje na osnovi amida također su interesantni u sintezi imprinta zbog polarnosti koja je slična polarnosti proteina, u odnosu na manje polarne metakrilate i smole na osnovi stirena.²⁶

Krivulje na slici 2 ilustriraju selektivnost polimera u ovisnosti o vrsti i količini sredstva za umrežavanje: EDMA, DVB-a i tetraetilen metakrilata.¹⁷

Ekstrakcija analita / Extraction of template

Pri sintezi molekulskih imprinta nakon polimerizacije se uklanja analit (obično ekstrakcijom ili hidrolizom), u svrhu dobivanja molekulskih tiskanih šupljina. Međutim, potpuno uklanjanje molekula analita koje je za određene primjene važno, u praksi je vrlo kompleksno. U svrhu potpunoga uklanjanja analita pristupa se višestruko ispiranju, iako se ni tada često ne postiže željeni efekt.^{31, 32}

Primjenjuje se i postupak termičkoga tretiranja materijala^{9, 23, 33} ili se koriste analiti slični ugrađenome analitu.³¹ Termičkim postupkom može se samo djelomično smanjiti količina ugrađenoga analita u umreženoj matrici kod imprintnih polimera postojanih pri visokim temperaturama, ali se time može utjecati na svojstva polimera kao posljedica djelomične razgradnje. U nedavno objavljenome radu Ellwanger i suradnici³⁴ navode da se postupkom dodatnoga ispiranja sadržaj analita u polimernim imprintima može reducirati u tolikoj mjeri da ih je moguće koristiti u analizi tragova određene tvari. Postupak se sastoji u uporabi otapala koja solvativiraju linearne homopolimere i njihove monomere. Pri tome je važan odnos porogena i otapala za ekstrakciju. Ipak, ističe se potreba za daljnjim istraživanjima načina za povećanje djelotvornosti uklanjanja molekula analita. Zaostajanje određene količine analita u polimernim imprintima kod primjene u području katalizatora ili u preparativnome odjeljivanju, ne mora utjecati na rezultat.



SLIKA 2. Selektivnost polimera u ovisnosti o vrsti i količini (X) sredstva za umrežavanje: a) etilen-glikol dimetakrilat; b) tetrametilen dimetakrilat i c) divinilbenzen

FIGURE 2. Selectivity of polymers as a function of the type and amount (X) of the crosslinking agent: a) ethylene-glycol dimethacrylate; b) tetramethylene dimethacrylate and c) divinylbenzene

Međutim, u kromatografiji prilikom odjeljivanja malih količina analita može dovesti do pogrešnih zaključaka. Zato je važno znati na koji je način analit uklopljen u umreženu polimernu matricu. Postoji nekoliko pristupa spomenutoj analizi. Jedna je pretpostavka da neki analiti reagiraju sa slobodnim radikalima i tako se kovalentno uklapaju u polimernu matricu. Dolazi li do takve reakcije utvrđuje se provođenjem modelne reakcije između analita, inicijatora i male količine vinilnoga monomera. Kod spomenutoga mehanizma ne dolazi do cijepanja jer je analit kovalentno vezan na polimer. Međutim, cijepanje je moguće kad je analit fizikalno uklopljen u gusto umreženo područje nukleusa. Naime, u procesu bubrenja i skupljanja polimera može doći do postepenoga otpuštanja te frakcije. Pretpostavlja se također da neekstrahirani analit može inicirati nastajanje nakupina analita.³⁵ Budući se svojstva solvatacije medija mijenjaju tijekom polimerizacije, analit može inicirati nastajanje nakupina koje reagiraju kao stvarni imprinti. Taj mehanizam može sudjelovati u prepoznavanju, što je primijećeno u nekim sustavima. S praktičnoga motrišta vrlo je važno odrediti stupanj ekstrakcije i identificirati uklonjeni analit. Izdvojena se količina analita određuju iz količine analita u ekstraktima ili iz količine analita u polimeru.^{9, 36} U tu se svrhu najčešće primjenjuju sljedeće metode: nuklearna magnetska rezonancija (¹HNMR), HPLC, plinska kromatografija (GC) i elementarna analiza. Potencijometrijskom pH-titracijom funkcionalnih skupina u umreženome materijalu dobiju se informacije o

njihovome okruženju i pristupačnosti. Određivanje položaja mjesta prepoznavanja u polimeru sadržaj je mnogih istraživanja koja su provedena u toku kromatografskih i strukturnih ispitivanja molekularskih imprinta, a bitno je i u analizi ostatka analita u matrici.

Proces povratne ugradnje analita prati se spektrometrijskim metodama, kvantitativnim određivanjem vezanja u jednoj i dvije točke. Pretpostavka je da mjesta koja su dobro definirana omogućuju vezanje u dvije točke, dok će analiti vezani na slabo definirana mjesta biti uglavnom vezani u jednoj točki.

U nedavno objavljenome radu A. Erceg Kuzmić i dr. prikazan je novi pristup dobivanju tiskanih polimera termičkom razgradnjom. U tom postupku nije potrebno provoditi ekstrakciju analita.³⁷

Postupci karakterizacije umreženih vinilnih polimera i molekularskih imprinta / Characterisation techniques for crosslinked vinyl polymers and molecularly imprinted polymers

U praksi se koriste brojni postupci i metode za određivanje svojstava umreženih polimera u procesu sinteze, analizi gotovoga proizvoda te s primjenskoga gledišta, u ispitivanju strukture i morfologije materijala. U sintezi se započinje s praćenjem kinetike polimerizacije, zatim konverzijom monomera u polimer, sastavom umreženoga kopolimera, elementarnom analizom te NMR-om. Kemijske informacije o strukturi dobivaju se potenciometrijskom pH-titracijom karboksilnih skupina, FTIR-om, ¹³C-NMR-om za krutine, a u slučaju netopljivih polimera i fluorescencijskom probom. Za konformacijske prijelaze najinteresantnije su termičke metode, termogravimetrijska analiza (TGA) i diferencijalna pretražna kalorimetrija (DSC). Poroznost površine i građa određuju se porozimetrijom, mikroskopijom i bubrenjem. Za određivanje strukture je interesantna i tehnika difrakcije rendgenskih zraka.

Molekulski imprinti na osnovi kovalentnih interakcija / Molecular imprinting with covalent interactions

Postupak sinteze tiskanih polimera kovalentnim vezanjem molekula funkcionalnih monomera s molekulama analita primjenjuje se u sintezi polimera selektivnih za brojne spojeve, kao npr. šećere i derivate,^{20, 21, 38} amino kiseline i derivate,^{39, 40} glicerinsku kiselinu i derivate,⁴¹ mandeličnu kiselinu,^{42, 43} aromatske diketone, dialdehide,⁴⁴ transferin i dr.⁴⁵

Veliku skupinu molekularskih tiskanih polimera koji se sintetiziraju kovalentnim interakcijama čine imprinti na osnovi borne kiseline i Schiffovih baza. Poznato je da se polimeri 4-vinilfenilborne kiseline komercijalno koriste kao kemoselektivne kromatografske stacionarne faze za spojeve koji sadrže diole u lužnatim vodenim otopinama. Funkcionalni monomeri s aktivnim mjestima na toj osnovi mogu se na sličan način koristiti u sintezi molekularskih imprinta, pri čemu nastaju relativno stabilni trigonalni borni esteri s analitima koji sadrže diole. U praksi se koriste brojni imprinti s mjestima za prepoznavanje koja sadrže bornu kiselinu. Najčešće se koriste analiti s diolnim skupinama. Imprintni polimeri veće selektivnosti dobiveni su kad su dva centra prepoznavanja borne kiseline vezana na analite. Nedavno je s imprintnim polimerima na toj osnovi provedeno razdvajanje slobodnih šećera fruktoze, manoze i galaktoze. Na taj su način prvi put razdvojeni racemati šećera bez prethodne obradbe.^{20, 21, 38} α -hidroksidne karboksilne kiseline, kao npr. mandelična kiselina, također se vežu na borne kiseline, a imprintni polimeri na toj osnovi imaju veliki afinitet za razdvajanje racemata mandelične kiseline.^{42, 43}

Aktivna mjesta borne kiseline mogu se koristiti u kombinaciji s drugim kovalentnim ili nekovalentnim interakcijama. Tako se npr. derivati glicerinske kiseline mogu vezati kao esteri borne kiseline s drugim monomerima, dodatnim elektrostatskim, hidrofobnim, vodikovim vezama ili reakcijama prijenosa naboja.⁴¹ Shinkai i suradnici⁴⁶ uspjeli su vezati reaktivni borni ester disaharida na površinu (60)-fulerena i tako dobiti topljive (60)-fulerene s dvije borne kiseline na definiranoj udaljenosti za selektivno vezanje saharida.

Provedena su i intenzivna ispitivanja mogućnosti primjene Schiffovih baza u sintezi molekularskih imprintima na osnovi kovalentnih veza. U osnovi su pogodne za imprinte jer je ravnoteža reakcije pomaknuta u smjeru nastajanja imino veze. Brzina vezanja, kao i pucanja veze, često je mala za djelotvornu primjenu u kromatografiji,¹⁹ ali se može povećati uporabom pogodnih intramolekularskih susjednih veza.^{19, 47} Uporaba Schiffovih baza omogućuje da mjesto vezanja bude amin, odnosno aldehid. Tako se imprinti s mjestima vezanja na osnovi aldehida uspješno primjenjuju za prepoznavanje derivata amino kiseline.^{39, 40} Primjena Schiffovih baza ipak najčešće uključuje aktivne skupine na osnovi amina te vezanje analita u dvije točke. Dodatkom bisaldehida različite strukture dvije amino skupine mogu se uvesti u mikrošupljine različitoga oblika. Na taj je način postignuta izvrsna selektivnost u prepoznavanju analita.⁴⁴

Kovalentno vezanje u procesu nastajanja imprinta i nekovalentno vezanje u ravnoteži / Covalent binding during imprinting and non-covalent binding during equilibration

Kovalentne i nekovalentne interakcije imaju prednosti i nedostatke s motrišta sinteze i primjene molekularskih imprinta. Stoga su istraživački naponi usmjereni na ispitivanje mogućnosti da se svojstva tih interakcija kombiniraju u sintezi imprinta, odnosno da se prirede imprinti kovalentnim vezanjem, a zatim se ravnoteža uspostavlja nekovalentnim interakcijama. Zanimljivo, taj je princip bio primijenjen i u prvome primjeru sinteze organskih tiskanih polimera.^{12, 13} S vremenom su dobivene praktične potvrde mogućnosti uporabe toga principa. Za ilustraciju se navodi primjer D-glicerinske kiseline vezane na karboksilnu skupinu amidnom vezom, a na diolnu skupinu bornim esterom.^{12, 13, 16, 48} Nakon polimerizacije i uklanjanja analita, povratno se vezanje odvija preko esterske veze te jednostavnim elektrostatskim privlačenjem između kiseline i funkcionalne skupine amina. Na sličan je način analit koji sadrži alkoholnu skupinu vezan kao ester. Uklanjanjem analita u šupljinama ostaju karboksilne skupine koje mogu tvoriti vodikove veze s alkoholnim analitom ili ionski reagirati sa supstratom koji sadrži amin.⁴⁹ Nedostatak ovoga pristupa je stabilnost kovalentne veze, zbog čega je postotak cijepanja mali, oko 20 %.

Nešto drugačiju sliku navedene metode dao je Whitcombe.⁵⁰ Njegovu su suradnici koristili karbonatne estere koji zbog lakše hidrolize daju hidroksilnu skupinu koja veže analit vodikovim vezama. Ovaj princip omogućuje dobivanje katalitički aktivnih imprintnih polimera. U ovome se slučaju koristi prednost kovalentnih imprinta da se u svaku šupljinu utisnu dvije amino skupine na točno definirana mjesta, koje zatim uzajamno djeluju u katalitičkome procesu nekovalentnim interakcijama.

Nekovalentni pristup sintezi molekularskih imprintnih polimera / The non-covalent approach to molecular imprinting

Kao što je navedeno, molekularski imprintni polimeri razlikuju se načinom vezanja analita s funkcionalnim monomerom, a zatim i

mjestima prepoznavanja u polimernoj matrici. Tako analit može biti vezan i nakon toga prepoznat bilo kojom kombinacijom kovalentnih veza koje se mogu cijepati, koordinacijom metalnim ionima ili nekovalentnim vezama, odnosno kombinacijom kovalentnih i nekovalentnih veza. Nakon Wulffovih radova^{1,12,17} na sintezi organskih molekularnih imprinta koji su dobiveni kovalentnim vezanjem monomera i analita te polimera i analita, Mosbach je sa suradnicima^{5, 6, 45, 51} uveo postupak dobivanja molekularnih imprinta nekovalentnim interakcijama. Postupak se sastoji u kompleksiranju analita s funkcionalnim monomerima prije polimerizacije. Slijedi kopolimerizacija mehanizmom slobodnih radikala s monomerima za umrežavanje, a zatim ekstrakcija analita i reverzibilno vezanje nekovalentnim vezama. Iako sinteza imprinta na ovaj način nije tehnički jednostavna, pogodna je za stabilizaciju pojedinačnih slabih nekovalentnih interakcija između analita i funkcionalnih monomera. Stabilizacija rezultira uklapanjem funkcionalnih skupina u mjesta vezanja analita. Većina se MIP-a sintetizira polimerizacijom funkcionalnih monomera (vinilni, akrilni, metakrilni) mehanizmom slobodnih radikala s višefunkcionalnim monomerom u suvišku, istoga tipa, što rezultira poroznim organskim umreženim materijalima. Prednost ovih polimerizacija je nastajanje polimera u visokom iskorištenju u različitim otapalima i pri različitim temperaturama. Prvi primjeri nekovalentnih interakcija u sintezi imprinta su utiskivanje različitih boja i alkaloida u poliakrilamidne gelove. Veću su djelotvornost pokazali nekovalentni imprinti na osnovi akrilne (AA) i metakrilne kiseline (MAA) s EDMA. Derivati enantiomera amino kiseline našli su primjenu kao analiti u sintezi imprintnih stacionarnih faza za kiralna odjeljivanja, ali se općenito mogu primijeniti za izdvajanje analita koji stvaraju vodikove veze ili elektrostatičke interakcije s metil-metakrilatom (MMA).^{9, 52}

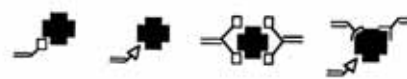
Iako je nekovalentni pristup u sintezi imprintnih polimera proširio njihovu primjenu, treba napomenuti da iz više razloga postoje određena ograničenja u sintezi. Naime, analit treba biti dostupan u preparativnim količinama, treba biti topljiv u smjesi monomera, dakle stabilan i interaktivan u procesu polimerizacije. Nadalje, otapalo treba odabrati ovisno o stabilnosti kompleksa monomer-analita i povećanja porozne strukture potrebne za brzu kinetiku u interakciji analita s molekularnim šupljinama.

Čimbenici koji određuju svojstva prepoznavanja molekularnih imprintnih polimera. Čimbenici koji određuju svojstva prepoznavanja svode se na sljedeće čimbenike: izbor funkcionalnoga monomera, stabiliziranje kompleksa monomer-analita, oblik i veličinu analita te konformacijske krutosti kompleksa monomer-analit. Prije početka polimerizacije važno je imati u vidu afinitet funkcionalnoga monomera prema analitu, jer struktura nastalih kompleksa primarno definira mjesta vezanja. Stabiliziranjem monomer-analitnoga kompleksa moguće je povećati broj mjesta vezanja. Ujedno, broj nespecifičnih mjesta vezanja bit će minimalan, jer je smanjen broj slobodnih, nepovezanih funkcionalnih monomera (slika 3).

Izbor funkcionalnoga monomera. Veliku primjenu ima metakrilna kiselina zbog sposobnosti karboksilne skupine da stvara vodikove veze, odnosno donor je protona i akceptor vodikove veze. U neprotoskim otapalima, kao što su acetonitril, karboksilne kiseline i amino baze, nastaju kompleksi povezani vodikovim vezama, čija čvrstoća za određenu kiselinu raste s jakosti lužine. Tako su, analiti koji sadrže Brønstedove baze ili funkcionalne skupine koje mogu tvoriti vodikove veze, potencijalno pogodni analiti za sustav MAA/EDMA.⁹ Nadalje, stabilnije cikličke vodikove veze mogu nastati s analitima koji sadrže kiselinu,⁵³ amid⁵⁴ ili funkcionalne dušikove heterocikle.³³ Za prepolimerizacijske komplekse elektrostatičke su interakcije osjetljive na polarna protoska otapala. Izutetak su kompleksi koji nastaju između karboksilnih kiselina i guanidina ili amidina.⁵⁵ U tom slučaju nastaju ciklički ionski parovi povezani vodikovom vezom, velike stabilnostne konstante. To omogućuje da se amidini, kao što je pentamidin, mogu tiskati u smjesi porogena

izopropanol-voda, što rezultira polimerom koji čvrsto veže pentamidin u otapalima koja sadrže vodu.⁵⁶

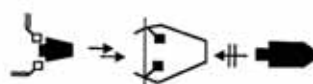
Izbor funkcionalnoga monomera



Stabiliziranje veze kompleksa monomer-analita



Dimenzije i oblik analita



Konformacijska krutost kompleksa monomer-analita



SLIKA 3. Čimbenici koji određuju svojstva prepoznavanja molekularnih imprinta s obzirom na monomer-analitne komplekse

FIGURE 3. Factors affecting the recognition properties of MIP related to the monomer-template assemblies

I u slučaju monomera MAA koji ima široku primjenu potreban je veliki suvišak monomera kako bi se postigla odgovarajuća selektivnost, a i tada samo u otapalima male do srednje polarosti i jakosti vodikovih veza.⁵⁷ U stvari, u takvim se primjerima optimalno otapalo za prepoznavanje analita koristi kao diluent.⁵⁸ Ti polimeri imaju memoriju za diluent kao i za analit. Višak funkcionalnoga monomera utječe na djelomičnu neasociranost s funkcionalnim šupljinama.

Komplementarnost funkcionalnih skupina analita i monomera je osnova za izbor funkcionalnoga monomera. U tom se kontekstu koristi veliki broj lako dostupnih monomera. Tako npr. za analite koji sadrže kiselinske skupine, osnovni su funkcionalni monomeri lužnati monomeri na osnovi 2- ili 4-vinilpiridina (VPy). Posebno su pogodni za tiskanje analita kao što su karboksilne kiseline, pri čemu se dobivaju materijali koji su selektivnošću usporedivi s polimerima na osnovi MAA.⁵⁹ Nedostatak im je podložnost oksidacijskoj razgradnji i zahtijevaju posebno rukovanje. Kombinacijom dva ili više funkcionalnih monomera često se dobiju polimeri boljih svojstava prepoznavanja u odnosu na ista svojstva za odgovarajuće kopolimere.^{59, 60} Ti su sustavi posebno kompleksni kad monomeri čine par donor-akceptor, jer asocijacije monomer-monomer konkuriraju asocijacijama analit-monomera kad nijedan od monomera preferirano ne veže analit.

Akrilatni i vinilni funkcionalni monomeri su osnova u sintezi imprinta od početka razvoja ovoga područja. Međutim, u posljednje vrijeme sve se više istražuje primjena polifenola i poliuretana koji su pogodniji za neke primjene ili se jednostavnije priređuju. Važan nedostatak im je sužen izbor monomera.⁶¹

Utjecaj broja interakcijskih mjesta analita. Analiti koji imaju više slobodnih aktivnih skupina za interakcije s funkcionalnim monomerima lakše stvaraju mjesta prepoznavanja veće specifičnosti i afiniteta prema analitu.¹⁷ Primjer takvoga učinka primječen je u ispitivanjima molekularnoga tiskanja enantiomernih derivata fenilalanina.⁵² Polazeći od etil-estera L-fenilalanina kao analita, interakcije s karboksilnim kiselinama u acetonitrilu mogu se odvijati

preko ionskoga para amonij-karboksilata ili slabe vodikove veze ester-karboksilna kiseline. Zamjenom esterske skupine s amidnom koja tvori jače vodikove veze, ili uvođenjem aromatskih amino skupina koje reagiraju s preostalim karboksilnim skupinama, povećava se selektivnost enantiomera. Slično je opaženo i za druge imprintne sustave.

Novija istraživanja na karakterizaciji interakcijskih mjesta dovela su do preciznijih spoznaja o njihovoj raspodjeli.⁶² Novi pristup modeliranju nekovalentnih imprintnih polimera s gledišta promjene koncentracije analita na svojstva vezanja prikazan je u radu Kima i Spivaka.⁶³

Termodinamička razmatranja. Važan dio procesa optimiranja svojstava imprintnih polimera je stabilizacija kompleksa monomer-analita s termodinamičkoga stajališta. Entalpijski i entropijski doprinos u asocijaciji odrediti će kako će se kompleks ponašati s promjenom temperature polimerizacije, dok promjena slobodnoga obujma interakcije određuje kako će se kompleks ponašati s promjenom tlaka polimerizacije. Napokon, reakcija otapala s monomer-analitičkim kompleksom, u odnosu na slobodne komponente, ukazuje koliko ona stabilizira komplekse u otopini. Svaki sustav zahtijeva individualni pristup optimiranju. Druga mogućnost je jednostavno povećati koncentraciju monomera ili analita. U prvome slučaju, uz pretpostavku konstantnoga omjera monomer/otapalo, nominalni stupanj umreženja će opadati, dok će potencijalni broj neselektivnih aktivnih mjesta rasti. U drugome slučaju, integritet će mjesta prepoznavanja biti nepotpun.⁶⁴

Koncentracija funkcionalnoga monomera i analita. Poznavanje konstanti asocijacije između monomera i analita u otopini koristi se za predviđanje pogodnih početnih koncentracija, kako bi se dobilo što više aktivnih mjesta prepoznavanja visokoga afiniteta. Svojstva molekularnih imprintnih polimera ovise i o sastavu smjese monomera i analita,⁸ što je karakteristično i za kovalentno vezanje.

Utjecaj oblika analita. Sam oblik analita može biti dovoljan za ostvarenje potrebnih steričkih utjecaja za prepoznavanje molekula.²² Tako npr. aktivna mjesta koja sadrže diole za aril-1,3-diketone, s različitim arilnim skupinama, posjeduju memoriju za određenu arilnu skupinu. Postoje i brojni drugi primjeri utjecaja oblika na svojstva prepoznavanja molekularnih imprinta.⁶⁵

Utjecaj krutosti kompleksa monomer-analita. Što je bolje definirana konformacija monomera i analita, manji je broj stabilnih konformacijskih izomera koji mogu biti utisnuti, kao što će biti i više utvrđenih položaja za prepoznavanje.⁶⁴ Povratno vezanje će se odvijati bez velikih gubitaka rotacijske entropije, što dodatno povećava jakost veze.⁶⁴ Treba naglasiti, da su neki od najdjelotvornijih imprinta tiskani s krutim analitima, kao što su dušikovi heterocikli.³³

Utjecaj naknadne obradbe polimernih imprinta na afinitet, selektivnost i svojstva prijenosa mase / Post-treatment affecting affinity, selectivity and mass transfer properties

I pored toga što se postupkom molekularnih imprinta mogu dobiti materijali velikoga afiniteta i selektivnosti za određene analite, postoji niz ograničenja za primjenu tih materijala u praksi. Osnovna su: heterogenost mjesta prepoznavanja, izraženo nespecifično vezanje, spor prijenos mase, gubitak analita, mali kapacitet uzorka za utiskivanje, nepraktičan postupak dobivanja, slabo prepoznavanje u vodenim sustavima, bubrenje i skupljanje (na što se može utjecati promjenom otapala), nemogućnost prepoznavanja velikoga broja važnih skupina spojeva te potrebne preparativne količine analita. Sve to ovisi o nizu čimbenika u sintezi imprinta o čemu je već bilo govora, ali i obradbi gotovoga proizvoda. Posljednje se odnosi na modifikiranje raspodjele mjesta prepoznavanja fizikalnim ili kemijskim metodama. Istraživanja su pokazala da se naknadnom

obradbom imprinta može utjecati na afinitet, selektivnost i svojstva prijenosa mase. Na primjeru L-fenilalanin anilida, (L-PA), imprint polimera pokazano je da se selektivnost, kinetička svojstva i kapacitet stacionarne faze u kromatografiji mogu povećati naknadnom termičkom obradom.^{9, 66} Na istome je primjeru ilustrirana naknadna obradba imprintnoga polimera esterifikacijom, prirednoga polimerizacijom u acetonitrilu i odgovarajućega modelnoga polimera, tretiranih s diazometanom, što dovodi do esterifikacije karboksilnih skupina. Modifikacija je praćena ispitivanjem stupnja bubrenja, ispitivanjem topljivosti u nizu otapala, na osnovi spektara FTIR-a, termograma DSC-a i TGA te primjene u kromatografiji. Primjećeno je nešto slabije bubrenje i upijanje otapala. Najizraženije je bilo veliko smanjenje faktora enantiometrijske separacije nakon obradbe polimera.

U drugome eksperimentu na prethodno opisanome polimeru, L-PA,⁹ provedena je hidroliza. Tim je postupkom povećan stupanj bubrenja uz oslobađanje MAA, vjerojatno zbog hidrolize veza metakrilatnoga estera iz bočnih skupina ili iz preostalog EDMA. Ova obradba rezultirala je djelomičnim gubitkom selektivnosti i mjesta vezanja. Porast stupnja bubrenja pripisuje se hidrolizi veza umrežavanja, što također može objasniti djelomičan gubitak selektivnosti imprintnoga polimera.

Utjecaj medija na reverzibilnost vezanja / Medium dependence on the rebinding to MIPs

Reverzibilnost vezanja kod molekularnih tiskanih polimera jako ovisi o mediju. Za predviđanje optimalnih svojstava medija treba imati u vidu čimbenike koji se odnose na strukturu analita, kao i na strukturu i morfologiju polimera. Na osnovi objavljenih podataka mogu se izvesti neka opća pravila. Tako npr. u postupku oblikovanja imprinta na osnovi MAA kao funkcionalnoga monomera, na molekularno prepoznavanje može se utjecati vodikovim vezama, izmjenom iona i/ili hidrofobnim efektom, ovisno o analitu i mediju.

Polimerizacijski postupci dobivanja tiskanoga zrnja / Polymerization techniques for the formation of imprinted beads

Većina se istraživanja u području imprintnih polimera odnosi na proučavanje mehanizma dobivanja imprinta kovalentnim, nekovalentnim ili kombiniranim interakcijama. Problemu postupaka priređivanja imprinta s praktičnoga stajališta ne pridaje se dovoljna pažnja. Većina se takvih radova odnosi na dobivanje blokova polimernih imprinta u određenim kalupima, u pravilu u staklenim cijevima. Slijedi usitnjavanje i prosijavanje, ručno ili mehaničko, prije odgovarajuće uporabe. Opisani postupak nije pogodan u proizvodnji većih količina polimernoga zrnja. Nadalje, ovaj postupak ne omogućuje potrebnu kontrolu dimenzija i oblika zrnja pa ne daje željene rezultate u primjeni, npr. u kromatografiji. Naime, dio polimernih čestica nije iskoristiv zbog nepravilnoga oblika. Ujedno, dio mjesta prepoznavanja se uništi u procesu usitnjavanja, koji je uz to i dugotrajan. Bolji je postupak uporabe imprintnoga polimernoga zrnja zbog veće ujednačenosti, iskorištenja i jednostavnijega rukovanja. Za proizvodnju zrnja može se koristiti nekoliko postupaka: suspenzijska polimerizacija,⁶⁷ višestupnjevita polimerizacija^{68, 69} ili precipitacijska polimerizacija u otapalu.^{70, 71} Pri razmatranju pogodnosti pojedinoga postupka za dobivanje tiskanoga polimernoga zrnja, osnovno je odrediti odgovarajuće uvjete za nastajanje kompleksa između funkcionalnih monomera i analita. U nastavku su opisani osnovni polimerizacijski postupci za dobivanje imprintnoga polimernoga zrnja.

Postupak gotovoga zrnja. U ovome se postupku gotovo zrnje koristi kao polimerizacijski reaktor u kojemu se provodi polimerizacija u masi, u malom. Koristi se anorgansko (silika-gel)⁷²⁻⁷⁴ i organsko

(trimetilolpropan trimetakrilat, TRIM)⁷⁵ zrnje. Budući se u ovome slučaju sinteza zrnja provodi odvojeno, moguća je primjena uvjeta koji daju zrnje željenih dimenzija, poroznosti i površinskih svojstava. Na tržištu je dostupno silikatno i stakleno zrnje različitih dimenzija i poroznosti. Postupci sinteze odgovarajućega TRIM-noga zrnja također su opisani u literaturi.⁷⁶ Poroznost se navedenoga zrnja poboljšava optimiranjem smjese porogenih otapala.

Suspenzijska polimerizacija u vodi. Sinteza je polimernoga zrnja na osnovi akrilnih i stirenskih monomera dobro razrađen proces. Spomenuti se polimeri upotrebljavaju u proizvodnji ionskih izmjenjivača te kao nosači za sinteze u čvrstoj fazi. Kod ovoga postupka niz parametara utječe na proces dobivanja polimera. Osim ovisnosti o fizikalnim uvjetima te smjesi monomera i koloidnih stabilizatora suspenzije, izražena je i ovisnost o geometriji reaktora i miješala. U praksi se željeni rezultati mogu dobiti u širokome opsegu uvjeta. Proces je u osnovi jednostavan. U području polimernih imprinta primjenjuje se od samih početaka kada su korišteni stabilni kovalentno vezani analiti kao, npr., karboksilni esteri⁷⁷ ili metalni helati.⁷⁸ Nedavno su Whitcombe i suradnici⁵⁰ objavili dobivanje kolesteralnoga imprinta metodom suspenzijske polimerizacije u vodi.

Suspenzijska polimerizacija u fluorougljikovodičnim kapljevina. U procesu sinteze nekovalentnih imprinta, priroda suspenzijskoga medija ima veliki utjecaj. U svrhu prevladavanja problema zbog prisutnosti vode, već se nekoliko godina primjenjuje novi postupak koji se temelji na uporabi fluorougljikovodične kapljevite faze za disperziju kapljica imprintne smjese.⁷⁹ Tekući fluorougljikovodici su namješljiviji s većinom ostalih organskih spojeva (izuzetak su visoko halogenirane molekule dobre topljivosti). Nisu toksični i kemijski su inertni pa ne interferiraju s reakcijama za dobivanje nekovalentnih imprinta. Te su kapljevine idealni suspenzijski medij za sve vrste imprinta. Osnovni problem je stabilnost suspenzije imprintne smjese u navedenim kapljevina, a posljedica je visoke gustoće fluorougljikovodika koja potiče koalescenciju polimernoga zrnja. Zrnje dobiveno suspenzijskom polimerizacijom u perfluorougljikovodiku pokazuje dobra kromatografska svojstva.⁷⁹

Metoda disperzijske polimerizacije. U literaturi je opisano više metoda disperzijske polimerizacije za proizvodnju polimernoga zrnja na osnovi stirena i akrilatnih monomera. Upotrebljena su otapala od vrlo polarnih alkohola do nepolarnih ugljikovodika.⁸⁰ Za sada ovaj postupak ima relativno malu primjenu u sintezi imprinta,⁸¹ iako je potencijalno dobar izbor u mnogim primjenama, pod uvjetom da se postigne precizan odnos sastava otapala i uvjeta sinteze za dobivanje čestica željenih dimenzija, morfologije, poroznosti i svojstava vezanja.

In situ polimerizacija tiskanih polimera. Ovaj je postupak definiran kao postupak sinteze polimera na mjestu primjene. Zbog toga kod takvih polimera nije potrebna naknadna obradba, osim odvajanja analita. Omogućuje priređivanje polimera željenih svojstava za specijalne namjene, uz minimum eksperimentalnih stupnjeva. Pogodna je za dizajniranje različitih sustava molekulskih imprinta. Koristi se za studije mehanizma i procesa prepoznavanja u molekulskim imprintima.⁸¹⁻⁸⁴

Zaključno se može reći da postoji niz postupaka za sintezu molekulskoga imprintnoga polimernoga zrnja. Koji će se postupak upotrijebiti u praksi ovisi o različitim čimbenicima. Osnovni su uvjeti sinteze i namjena imprinta.

Primjena molekulski tiskanih polimera / Application of molecularly imprinted polymers

Molekulski tiskani polimeri imaju vrlo široku primjenu u raznim područjima. U osnovi se mogu svrstati u sljedeća područja: kao enantioselektivni ili strukturalno selektivni nosači za čvrsto-teku-

ćinsku ili tankoslojnu kromatografiju (uključujući separaciju makromolekula s vrlo malim strukturnim razlikama, tj. optički izomeri); kao sredstva za oponašanje enzima; kao katalitički aktivni spojevi u enzimskoj tehnologiji ili organskoj sintezi; te kao senzori u područjima u kojima se polimeri koriste kao zamjena za biološke materijale. Ili prema podjeli Whitcombea i suradnika⁸⁵: imprintni polimeri u analitičkoj kemiji, u sintetskoj kemiji, u industriji hrane, u biotehnologiji i kemiji materijala.

U nastavku je prikazana primjena molekulski tiskanih polimera u ekstrakciji na krutoj fazi, separaciji enantiomera kromatografijom visokoga razlučivanja, tankoslojnoj kromatografiji, a navedeno je i nekoliko ostalih primjena.

Primjena molekulski tiskanih polimera u ekstrakciji na krutoj fazi / Molecularly imprinted polymers in solid phase extraction (MISPE)

Stalan porast organskih polutanata u okolišu kao što su pesticidi, industrijski otpad i degradacijske tvorevine, zahtijeva djelotvoran, što jeftiniji i brži nadzor koji omogućuje primjenu automatskih analitičkih postupaka. Razvoj djelotvornih analitičkih metoda koji omogućuju analizu malih količina lijekova, narkotika i njihovih metabolita u ljudi, kao i kvalitetna kontrola hrane, živežnih namirnica i farmaceutike, što je postalo imperativ sadašnjosti.

Kompleksnost struktura različitih materijala koje treba analizirati, kao i potreba da se odrede vrlo male količine pojedinih komponenti u uzorku, zahtijeva razvoj materijala koji mogu selektivno vezati pojedine analite ili skupine analita. U tu se svrhu mogu koristiti elementi karakteristični za biološko molekulsko razdvajanje (enzimi, antitijela i ćelije).⁸⁶ Jedan je od načina koji omogućuje oponašanje bioloških procesa razvoj molekulski tiskanih polimera. Na taj je način moguće dobiti adsorbense visoke selektivnosti za velik broj analita, interesantnih sa stajališta zaštite okoliša i farmaceutike.⁸⁷ Takvi se adsorbensi na osnovi imprinta najčešće dobivaju postupkom nekovalentnoga vezanja odgovarajućih funkcionalnih monomera s molekulama analita, a zatim polimerizacijom s višefunkcionalnim monomerom za umrežavanje. Postupak je detaljno opisan u dijelu rada o nekovalentnim MIP-ovima. U većini primjera MIP-ovi se koriste kao punila u diskontinuiranome postupku pročišćavanja i koncentriranja uzoraka prije postupka detekcije. U nekim opisanim primjerima postupak je preliminarno ispitivan da se utvrdi opravdanost analize tim pristupom,^{56, 88, 89} dok je u drugima primjenjen.^{31, 90, 91} Efikasnost sorbensa se općenito prvo ispituje na HPLC-UV-ovom sustavu. Na osnovi rezultata dobije se odgovor na pitanje mogu li se vodeni uzorci direktno primijeniti na koloni, kao pri ekstrakciji hidrofobnih analita (npr. biološki ili uzorci okoliša), ili analit treba prije ekstrakcije prevesti u organsko otapalo manje polarnosti kao u slučaju analita koji se ne zadržavaju dovoljno u vodenim mobilnim fazama. U prvospomenutom slučaju stupanj se adsorpcije odvija kao u tekućinskoj kromatografiji s reverznom fazom i obično nije selektivan. Selektivnost se postiže postupcima ispiranja za uklanjanje neselektivno vezanih komponenta matrice.^{88, 92} Analit se odvaja eluiranjem otapalom rastuće elucijske sposobnosti. Međutim, u drugome se slučaju adsorpcija odvija slično kao u slučaju standardne tekućinske kromatografije i može biti visoko selektivna.^{31, 90, 91}

Na kraju se može reći da je široka primjena MISPE posljedica velikoga afiniteta i selektivnosti za analite, mogućnosti zadržavanja malih količina supstrata te kratkoga vremena potrebnoga za analizu.

Primjena molekulski tiskanih polimera u separaciji enantiomera / Molecularly imprinted polymers used for chiral separations

Više od 50 % lijekova na tržištu su asimetrične molekule, a preko 90 % svrstava se u racemate.⁹³ Kako su svi biološki sustavi za

prepoznavanje u osnovi optički aktivne molekule (proteini, enzimi, receptori, šećeri i dr.), nije iznenađujuće što dva enantiomera racemičnih lijekova mogu reagirati različitim mehanizmima s biološkim sustavima. Jedan od enantiomera može imati farmakološki različite ili neželjene sporedne efekte.⁴⁵ Isto se odnosi na pesticide i herbicide. Često samo jedan enantiomer ima željenu aktivnost. Te su spoznaje utjecale da je već 1992. god. Uprava za hranu i lijekove SAD-a, a zatim i Europska unija definirala dokumente prema kojima se za svaki novi lijek enantiomeri moraju tretirati kao posebne supstance u farmakološkome i toksikološkome pogledu.

Povećani interes za optički čistim tvarima stimulirao je intenzivna istraživanja u području asimetrične sinteze i optički aktivnih spojeva. Razrađuju se preparativni postupci za pročišćavanje većih količina optički aktivnih spojeva, kao i analitičke metode koje omogućuju farmakološka ispitivanja i kontrolu enantioselektivnosti, čistoću kiralnih prekursora i kontrolu tvorevina asimetrične sinteze.

Postupak se molekularnih imprintnih polimera uspješno primjenjuje za pripremu kiralne stacionarne faze. Molekulski imprintni polimeri koji se koriste u kiralnoj separaciji priređuju se standardnim postupcima polimerizacije kovalentnim, odnosno nekovalentnim interakcijama.

Molekulske imprintne kiralne stacionarne faze (CSP) primjenjuju se u tekućinskoj kromatografiji visoke djelotvornosti, tankoslojnoj kromatografiji, kapilarnoj elektroforezi i kapilarnoj elektrokromatografiji. Najviše su ispitane CSP za HPLC. U nastavku je opisana primjena imprintnih polimera u postupku razdvajanja uz osvrt na ostale primjene.

Primjena molekularnih tiskanih polimera (MIP) u tekućinskoj kromatografiji visoke djelotvornosti / Molecularly imprinted polymers application in high pressure liquid chromatography

Postupak tiskanih polimera ima velik značaj u sintezi polimera koji se mogu primijeniti u specifičnim separacijskim postupcima. Kad je optički aktivan spoj tiskan s odgovarajućim analitom moguće je potpuno razlikovanje molekule analita i njenoga antipoda.

Općenito se kolone HPLC-a pune usitnjenim MIP-om, priređenim polimerizacijom u masi, iako se koriste i drugi postupci opisani u dijelu rada "Polimerizacijski postupci dobivanja tiskanoga zrnja". Za djelotvorno razdvajanje komponenata bitni su kromatografski uvjeti: brzina protoka, kapacitet, djelotvornost i selektivnost.⁴⁵

Brzina protoka, eluent, čisto otapalo ili smjesa otapala odabire se tako da omogućuje potrebno zadržavanje u koloni. Smatra se da je prednost ako je eluent identičan otapalu za polimerizaciju. Naime, priroda mobilne faze ima velik utjecaj na svojstva prepoznavanja MIP-a. Budući se radi o polimerima visokoga stupnja umreženja, u kromatografskim ispitivanjima nema poteškoća zbog bubrenja ili skupljanja polimera pri promjeni eluensa. Eluiranje se obično provodi pri sobnoj, iako su ponekad potrebne i povišene temperature.^{73, 75}

Čestice polimera kojim se pune kolone dobivene su mljevenjem zbog čega imaju nepravilnu strukturu, što također utječe na djelotvornost odjeljivanja. Priređivanjem specifičnoga zrnja uniformne veličine povećava se djelotvornost kolone.^{45, 66}

Za CSP dobivene na osnovi molekularnih imprinta karakterističan je lako predvidljiv redoslijed izlaženja enantiomera, jer to isključivo ovisi o tome koji je od enantiomera upotrebljen kao imprintna molekula. Na taj se način izbjegavaju pogreške klasičnih metoda.

U literaturi je opisano više primjena kiralnoga razdvajanja derivata amino kiselina, peptida i lijekova primjenom molekularnih tiskanih polimera u HPLC-u, u kojima su odvojene molekule analita i njihovi optički antipodi. Za razdvajanje amino kiselina korišteni su različiti

imprintni polimeri kao npr: poli(MAA-ko-EDMA),^{9, 59} kopolimer s akrilamidom (AAM), poli(AAM-ko-EDMA),⁹⁴ poli(MAA-ko-2VPy-ko-EDMA),⁵⁹ poli(4VPy-ko-EDMA),⁹⁵ poli(MAA-ko-TRIM),³⁰ poli(MAA-ko-PETRA).³⁰

Za razne peptidne analite imprinti su poli(MAA-ko-EDMA)⁵⁴ i poli(MAA-ko-TRIM).³⁰ U području lijekova korišteni su također polimeri na osnovi MAA, EDMA i TRIM, npr.: poli(MAA-ko-EDMA),^{96, 97} poli(4VPy-ko-EDMA)⁹⁸ i poli(MAA-ko-TRIM).⁹⁹

U nekim primjerima molekularni tiskani polimeri razlikuju strukturno vrlo slične molekule.⁹⁵ U većini ispitivanja kiralnih molekularnih imprintnih polimera, kiralni monomeri se koriste u kombinaciji s optički aktivnim analitima. Tako su, uporabom kiralnih funkcionalnih monomera, Hosoya i suradnici uspješno priredili molekularni imprintni kiralni stacionarni fazu s racemičnim analitom N-(3,5-dinitrobenzoi)- α -metilbenzilaminom.¹⁰⁰

Primjena molekularnih tiskanih polimera u tankoslojnoj kromatografiji / Thin-layer chromatography based on the molecular imprinting technique

Primjena molekularnih tiskanih polimera kao stacionarnih faza u tankoslojnoj kromatografiji datira od sredine devedesetih. Prve rezultate objavio je Mosbach sa suradnicima na ispitivanju molekularnih imprintnih polimera selektivnih za fenilalanin anilid.¹⁰¹ Postignut je visoki faktor kiralnoga razdvajanja L- i D-fenilalanin anilida ($\alpha = 3,5$). Postupak se pokazao vrlo jednostavnim i brzim. Molekulski tiskani polimer priređen je uobičajenim postupkom MIP-ne sinteze, nekovalentnom reakcijom fenilalanin anilida s metakrilnom kiselinom i etilen-glikol dimetakrilatom kao sredstvom za umrežavanje, u acetonitrilu, fotoinicijacijom pri 4 °C. Ispitivanjima Mosbacha i suradnika⁵⁴ utvrđeno je da i pored pažljivoga ispiranja gotovoga imprintnoga polimera zaostaje manje od 1 % analita ireverzibilno uklopljenoga u imprintni polimer. Međutim, taj ostatak nije predstavljao problem u postupku detekcije.

U nekoliko je radova opisana primjena polimernih imprinta u tankoslojnoj kromatografiji, tiskanih adrenergičnim lijekovima.^{102, 103}

Općenito se može reći da je primjena imprintnih polimera u tankoslojnoj kromatografiji moguća za različite spojeve. Ploče TLC-a sa šupljinama za željene molekule i enantiomerne spojeve, mogu se prirediti brzo, a izvođenje analize je jednostavno. Predodređenost pojedinih analita za kiralnu separaciju ima veliki značaj u farmaceutskoj industriji. Proizvodnja optički čistih lijekova od posebnoga je značaja jer omogućuje izbjegavanje sporednih efekata u primjeni. Asimetrična sinteza takvih lijekova ili njihova separacija na kiralnim stacionarnim fazama, odnosno molekularnim imprintnim polimerima, može se lako kontrolirati uporabom molekularnih imprintnih ploča TLC-a.

Razdvajanje makromolekula / Separation of macromolecules

U sintezi i primjeni molekularnih tiskanih polimera uglavnom se koriste organska otapala. U posljednje su vrijeme ispitivanja proširena na vodene otopine. Isto tako primjena imprintnih polimera uglavnom se odnosi na male molekule. Sve veći izazov je proširenje istraživanja na makromolekule, npr. proteine. U tim se istraživanjima koriste razne tiskane molekule koje se nazivaju površinski imprinti.⁴⁵ Primjer takve molekule je kreiranje imprinta proteina u tankome sloju akrilatnoga polimera na silikatnoj podlozi¹⁰⁴ ili u konvencionalnome akrilamidu kakav se primjenjuje u elektroforezi.¹⁰⁵ Ratner i suradnici¹⁰⁶ razvili su postupak u kojem je protein adsorbiran na atomskoj ravnoj podlozi tinjca, koja je zatim prevučena otopinom disaharida da bi se nakon sušenja formirao tanki sloj vezan na protein višestranim vodikovim vezama.

Ostale primjene molekularni tiskanih polimera / Other areas of application

U separacijskim procesima očekuje se primjena molekularni tiskanih polimera i u kapilarnoj elektrokromatografiji (CEC).^{83,107,108,109-111}

Istraživanja mogućih primjena tiskanih polimera intenzivna su i na području sintetskih polimera koji pokazuju svojstva enzima i antitijela,⁴⁵ kao i na razvoju polimernih sustava koji pokazuju različitu katalitičku aktivnost na mjestima vezanja.¹¹² U radu Haupta⁶¹ prikazani su imprintni polimeri nove generacije. Zbog izrazite stabilnosti MIP-ovi su interesantni kao elementi za prepoznavanje u sensorima. U kombinaciji s MIP-om koriste se razni prijenosnici. Poznate su primjene tiskanih polimera u usmjerenj sintezi. Tako je npr. Whitcombe¹¹³ predložio uporabu MIP-a kao zaštitnih skupina u selektivnoj sintezi. Tiskan je polimer steroida s dvije hidroksilne skupine. Mosbach i suradnici¹¹⁴ razradili su postupak u kojoj su mjesta vezanja MIP-a upotrebljena kao reaktor na molekularnoj razini za usmjerenj sintezu novih inhibitora enzima. Postupak molekularni tiskanih polimera interesantan je u industriji hrane za selektivno uklanjanje nepoželjnih sastavnica, kao i za njihovo razdvajanje i analizu.^{85,115}

Zaključak / Conclusion

Postupak dobivanja novih sintetskih polimera u kojima su tijekom polimerizacije utisnute šupljine kontrolirane geometrije (molekularni tiskani polimeri), postala je jednostavan, široko primjenjiv postupak u analitičkoj i sintetskoj kemiji, industriji hrane, biotehnologiji i kemiji materijala. I pored toga predstoji rasvjetljavanje različitih problema u sintezi i primjeni polimernih imprinta kako sa znanstvenoga tako i primjenskoga gledišta.

LITERATURA / REFERENCES

- Wulff, G., Sarhan, A., *Angew. Chem.* 84(1972), 364.
- Takagishi, T., Klotz, L. M., *Biopolymers* 11(1972), 483-491.
- Polyakov, M. V., Zhur. *Fiz. Khim.* 2(1931), 799 (prema Häken, S., Nicholls, J. A., u *Molecularly Imprinted Polymers*, B. Sellergren Ed., 1-19, Elsevier, Amsterdam, 2001).
- Pauling, L. J., *Am. Chem. Soc.* 62(1940), 2643-2657.
- Arshady, R., Mosbach, K., *Makromol. Chem.* 182(1981), 687-692.
- Andersson, L., Sellergren, B., Mosbach, K., *Tetrahedron Lett.* 25(1984), 5211-5214.
- March, J., *Advanced Organic Chemistry*, J. Wiley & Sons, 1992.
- Sellergren, B., *Makromol. Chem.* 190(1989), 2703-2711.
- Sellergren, B., Shea, K. J., *J. Chromatogr.* 635(1993), 31-49.
- O'Shannessy, D. J., Ekberg, B., Mosbach, K., *Anal. Biochem.* 177(1989), 144-149.
- Cowie, J. M. G.: *Polymers: Chemistry and Physics of Modern Materials*, Blackie and Son Ltd., 1991.
- Wulff, G., Sarhan, A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11(1972), 341.
- Wulff, G., Sarhan, A., Zbrocki, K., *Tetrahedron Lett.* 44(1973), 4329-4332.
- Wulff, G., Vesper, W., Grobe-Einsler, R., Sarhan, A., *Makromol. Chem.* 178(1977), 2799-2816.
- Wulff, G., u: *Polymeric Reagents and Catalysts*, W. T. Ford Ed., ACS Symp. Series, 308, 186-130, Washington, 1986.
- Sarhan, A., Wulff, G., *Makromol. Chem.* 183(1982), 85-92.
- Wulff, G., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 34(1995), 1812-1832.
- Duffy, D. J., Das, K., Hsu, S. L., Penelle, J., Rotello, V. M., Stidham, H. D., *J. Am. Chem. Soc.* 124(2002), 8290-8296.
- Wulff, G., *Pure and Appl. Chem.* 54(1982), 2093-2102.
- Wulff, G., Schauhoff, J., *J. Org. Chem.* 56(1991), 395-400.
- Wulff, G., Haarer, J., *Makromol. Chem.* 192(1991), 1329-1338.
- Shea, K. J., Sasaki, D. Y., *J. Am. Chem. Soc.* 111(1989), 3442-3444.
- Norrlöv, O., Glad, M., Mosbach, K., *J. Chromatogr.* 299(1984), 29-41.
- Wulff, G., Kemmerer, R., Vietmeier, J., *Nouv. J. Chim.* 6(1982), 681-687.
- Kempe, M., Mosbach, K., *J. Chromatogr. A* 691(1995), 317-323.
- Shea, K. J., Stoddard G. J., Shavelle, D. M., Wakui, F., Choate, R. M., *Macromolecules* 23(1990), 4497-4507.
- Andersson, L., Ekberg, B., Mosbach, K., *Tetrahedron Lett.* 26(1985), 3623-3624.
- Shea, K. J., *Polym. Prepr.* 35(1994), 992-993.
- Shea, K. J., Sasaki, D. Y., Stoddard, G. J., *Macromolecules* 22(1989), 1722-1730.
- Kempe, M., *Anal. Chem.* 68(1996), 1948-1953.
- Andersson, L. I., Paprica, A., Arvidsson, T., *Chromatographia* 46(1997), 57-62.
- Rashid, B. A., Briggs, R. J., Hay, J. N., Stevenson, D., *Anal. Commun.* 34(1997), 303-305.
- Shea, K. J., Spivak, D. A., Sellergren, B., *J. Am. Chem. Soc.* 115(1993), 3368-3369.
- Ellwanger, A., Berggren, C., Bayoudh, S., Crencenzi, C., Karlson, L., Owens, P. K., Ensing, K., Cormack, P., Sherrington, D., Sellergren, B., *Analyst* 126(2001), 784-792.
- Morrison, J. L., Worsley, M., Shaw, D. R., Hodgson, G. W., *Can. J. Chem.* 37(1959), 1986-1995.
- Sellergren, B., Ekberg, B., Mosbach, K., *J. Chromatogr.* 347(1985), 1-10.
- Erceg, A., Vuković, R., Bogdanić, G., Piližota, V., Fleš, D., *J. Macromol. Sci.-Pure Appl. Chem.* A37(2000)11, 1363-1375.
- Wulff, G., Minarik, M., *J. Liq. Chromatogr.* 13(1990), 2987-3000.
- Wulff, G., Vietmeier, J., *Makromol. Chem.* 190(1989), 1727-1735.
- Wulff, G., Vietmeier, J., *Makromol. Chem.* 190(1989), 1717-1726.
- Wulff, G., Sarhan, A., Gimpel, J., Lohmar, E., *Chem. Ber.* 107(1974), 3364-3376.
- Sarhan, A., El-Zahab, M. A., *Macromol. Chem. Rapid Commun.* 8(1987), 555-561.
- Sarhan, A., *Macromol. Chem. Rapid Commun.* 3(1982), 489-493.
- Wulff, G., Heide, B., Helfmeier, G., *J. Am. Chem. Soc.* 108(1986), 1089-1091.
- Kempe, M., Mosbach, K., *J. Chromatogr. A* 694(1995), 3-13.
- Ishii, T., Nakashima, K., Shinkai, S., *Chem. Commun.* (1998), 1047-1048.
- Wulff, G., Wolf, G., *Chem. Ber.* 119(1986), 1876-1889.
- Sarhan, A., Wulff, G., *Makromol. Chem.* 183(1982), 1603-1614.
- Sellergren, B., Andersson, L., *J. Org. Chem.* 55(1990), 3381-3383.
- Whitcombe, M. J., Rodriguez, M. E., Villar, P., Vulfson, E. N., *J. Am. Chem. Soc.* 117(1995), 7105-7111.
- Mosbach, K., *Trends Biochem. Sci.* 19(1994), 9-14.
- Sellergren, B., Lepistö, M., Mosbach, K., *J. Am. Chem. Soc.* 110(1988), 5853-5860.
- Andersson, L. I., Mosbach, K., *J. Chromatogr.* 516(1990), 313-322.
- Andersson, L. I., O'Shannessy, D. J., Mosbach, K., *J. Chromatogr.* 513(1990), 167-179.
- Wulff, G., Schönfeld, R., *Adv. Materials* 10(1998)12, 957-959.
- Sellergren, B., *Anal. Chem.* 66(1994), 1578-1582.
- Cheong, S. H., McNiven, S., Rachkov, A., Levi, R., Yano, K., Karube, I., *Macromolecules* 30(1997), 1317-1322.
- Spivak, D., Gilmore, M. A., Shea, K. J., *J. Am. Chem. Soc.* 119(1997), 4388-4393.
- Ramström, O., Andersson, L. I., Mosbach, K., *J. Org. Chem.* 58(1993), 7562-7564.
- Matsui, J., Y. Miyoshi, Y., T. Takeuchi, T., *Chem. Lett.* 11(1995), 1007-1008.
- Haupt, A., *Anal. Chem.* 75(2003), 377A-383A.
- Szabelski, P., Kaczmarski, K., Cavazzini, A., Chen, Y., Sellergren, B., Guichon, G., *J. Chromatogr. A* 964(2002), 99-111.
- Kim, H., Spivak, D. A., *J. Am. Chem. Soc.* 125(2003), 11269-11275.
- Nicholls, I. A., *Chem. Lett.* 11(1995), 1035-1036.
- Hosoya, K., Yoshizako, K., Kimata, K., Tanaka, N., Haginaka, J., *J. Chromatogr.* 18(1997), 232.
- Sellergren, B., Shea, K. J., *J. Chromatogr. A* 690(1995), 29-39.
- Ansell, R. J., Mosbach, K., *J. Chromatogr. A* 787(1997), 55-66.
- Haginaka, J., Sanbe, H., *J. Chromatogr. A* 913(2001), 141-146.
- Haginaka, J., Kagawa, C., *J. Chromatogr. A* 948(2002), 77-84.
- Ye, L., Peter, A., Cormack, G., Mosbach, K., *Anal. Chim. Acta* 435(2001), 187-196.
- Li, P., Fei, R., Chunwei, Y., *Polym. Int.* 52(2003), 1799-1805.
- Wulff, G., Oberkobusch, D., Minarik, M., *React. Polym.* 3(1985), 261-275.
- Plunkett, S., Arnold, F., *J. Chromatogr. A* 708(1995), 19-29.
- Vidyasankar, S., Ru, M., Arnold, F., *J. Chromatogr. A* 775(1997), 51-63.
- Glad, M., Reinholdsson, P., Mosbach, K., *React. Polym.* 25(1995), 47-54.
- Schmid, A., Kuln, L.-I., Flodin, P., *Makromol. Chem.* 192(1991)5, 1223-1234.
- Damen, J., Neckers, D., *J. Org. Chem.* 45(1980), 1382-1387.
- Braun, V., Kuchen, W., *Chem. Ztg.* 108(1984)7-8, 255-257.
- Mayes, A., Mosbach, K., *Anal. Chem.* 68(1996), 3769-3774.
- Paine, A. J., *J. Pol. Sci. Pol. Chem.* 28(1990), 2485-2500.
- Sellergren, B., *J. Chromatogr. A* 673(1994), 133-141.
- Svec, F., Frechet, J. M. J., *Anal. Chem.* 64(1992), 820-822.
- Schweitz, L., Andersson, L. I., Nilsson, S., *Anal. Chem.* 69(1997), 1179-1183.
- Lanza, F., Sellergren, B., *Anal. Chem.* 71(1999), 2092-2096.
- Whitcombe, M. J., Vulfson, E. N., *Adv. Mater.* 13(2001)7, 467-478.
- Hennion, M.-C., *J. Chromatogr. A* 856(1999), 3-54.
- Sellergren, B., *Trends Anal. Chem.* 18(1994), 164-174.
- Matsui, J., Okada, M., Tsuruoka, M., Takeuchi, T., *Anal. Commun.* 34(1997), 85-87.
- Venn, R. F., Goody, R. J., *Chromatographia* 50(1999), 407-414.
- Zander, A., Findlay, P., Renner, T., Sellergren, B., Swietlow, A., *Anal. Chem.* 70(1998), 3304-3314.
- Muldoon, M. T., Stanker, L. H., *Anal. Chem.* 69(1997), 803-808.
- Ferrer, I., Lanza, F., Tolokan, A., Horvath, V., Sellergren, B., Horvai, G., Barcelo, D., *Anal. Chem.* 72(2000), 3934-3941.
- Stinson, S. C., *Chem. Eng. News*, 71(1993)23, 34-35.
- Yu, C., Mosbach, K., *J. Org. Chem.* 62(1997), 4057-4064.
- Kempe, M., Fischer, L., Mosbach, K., *J. Mol. Recogn.* 6(1993), 25-29.

96. Fischer, L., Müller, R., Ekberg, B., Mosbach, K., J. Am. Chem. Soc. 113(1991), 9358-9360.
97. Hart, B. R., Rush, D. J., Shea, K. J., J. Am. Chem. Soc. 122(2000), 460-465.
98. Kempe, M., Mosbach, K., J. Chromatogr. 664(1994), 276-279.
99. Ramström, O., Yu, C., Mosbach, K., J. Mol. Recogn. 9(1996), 691-696.
100. Hosoya, K., Shirasu, Y., Kimata, K., Tanaka, N., Anal. Chem. 70(1998), 943-945.
101. Kriz, D., Berggren Kriz, C., Andersson, L. I., Mosbach, K., Anal. Chem. 66(1994), 2636-2639.
102. Suedee, R., Songkram, C., Petmoreekul, A., Sangkunakup, S., Sankasa, S., Kongyart, N., J. Pharm. Biomed. Anal. 19(1999), 519-527.
103. Suedee, R., Srichana, T., Saelim, J., Thavornpibulbut, T., Analyst 124(1999), 1003-1009.
104. Kempe, M., Glad, M., Mosbach, K., J. Mol. Recognit. 8(1995), 35-39.
105. Hjerten, S., Liao, J.L., Nakazato, K., Wang, Y., Zamaratskaia, G., Zhang, H.K., Chromatographia 44(1997), 227-234.
106. Shi, H. O., Tsai, W. B., Garrison, M. D., Ferrari, S., Ratner, B. D., Nature 398(1999), 593-597.
107. Heegaard, N. H. H., Nilsson, S., Guzman, N. A., J. Chromatogr. B 715(1998), 29.
108. Schweitz, L., Andersson, L. I., Nilsson, S., J. Chromatogr. A 817(1998), 5-13.
109. Narang, P., Colon, L. A., J. Chromatogr. A 773(1997), 65-72.
110. Tan, Z. J., Remcho, V. T., Electrophoresis 19(1998), 2055-2060.
111. Schweitz, L., Andersson, L. I., Nilsson, S., J. Chromatogr. A 792(1997), 401-409.
112. Shea, J. K., Trends Polym. Sci. 2(1994), 166-173.
113. Alexander, S., Smith, C. R., Whitcombe, M. J., Vulfson, E. N., J. Am. Chem. Soc. 121(1999), 6640-6651.
114. Mosbach, K., Yu, Y. H., Andersch, J., Ye, L. J., J. Am. Chem. Soc. 123(2001), 12420-12421.
115. Whitcombe, M. J., Alexander, S., Vulfson, E. N., Trends Food Sci. Techn. 8(1997), 140-145.

DOPISIVANJE / CORRESPONDENCE

Dr. sc. Ana Erceg Kuzmić
 INA-Industrija nafte d.d.
 Sektor istraživanja i razvoja
 Lovinčičeva bb, p.p. 555
 HR-10020 Zagreb / Hrvatska / Croatia
 Tel: +385-1-238 1573
 Fax: +385-1-245 2794
 e-mail: ana.erceg-kuzmic@ina.hr

Tomislav Filetin (urednik)

Suvremeni materijali i postupci

Hrvatsko društvo za materijale i tribologiju, Zagreb, 2005

225 stranica, 23 tablice, 186 slika, 281 literaturna referenca, format 24 cm · 17 cm, ISBN 953-7040-06-2, meki uvez.

Sadržaj: *Mreža za materijale – MATNET, Brza izrada konstrukcijskih dijelova i alata, Primjena suvremenih informatičkih tehnologija u razvoju i proizvodnji odljevaka, Suvremeni postupci prerade polimernih materijala, Metalni kompoziti, keramičke, ugljične i polimerne pjene, Aerogelovi, Biomimetički materijali i proizvodi, Primjena nanomaterijala u tehnici, Mikroarmirani betoni visokih uporabnih svojstava, struktura i tehnologija.*

Izrada studija trendova u istraživanju, razvoju i primjeni novih materijala i pripadajućih proizvodnih postupaka, bio je jedan od glavnih ciljeva rada na tehnologijskome projektu SUMAT – *Razvoj i primjena suvremenih materijala*, koji je financiralo Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa 2002 – 2005.

Tim se analizama željelo ustanoviti koje bi se od suvremenih spoznaja i rezultata mogle koristiti pri budućem usmjeravanju tehnologijskih istraživanja u Hrvatskoj ili u industrijskoj praksi.

Za prikaz u ovoj knjizi odabrani su iz rezultata istraživanja neki zanimljivi materijali i postupci: brza izrada konstrukcijskih dijelova i alata, primjena suvremenih informatičkih pomagala u proizvodnji odljevaka, metalni kompoziti, postupci prerade polimernih materijala i njihovih kompozita zanimljivih za hrvatsku industriju, ugljične, keramičke i polimerne pjene, aerogelovi, biomimetički materijali i proizvodi, nanomaterijali i nanotehnologije, mikroarmirani betoni visokih svojstava. Uvodno je opisan koncept *mreže za materijale i proizvodne postupke – MATNET* koja se upravo ostvaruje uz novčanu potporu MZOŠ-a.

Knjiga je namijenjena svima onima koji se bave bilo znanstvenim radom ili proizvodnim postupcima kao vrelo novih ideja.

Autori su knjige znanstvenici i stručnjaci iz industrije koji rade na obrađenim temama i područjima, a zajednički su usmjereno djelovali na tehnologijskim projektima. Ovom su knjigom ujedno stvoreni uvjeti za smišljen, brži i učinkovitiji prijenos znanja o materijalima, te za prijenos postupaka i su-

vremene opreme u naša industrijska poduzeća.

Iskustva drugih zemalja sličnoga stupnja razvijenosti pokazuju da je osnivanje suvremeno opremljenih središta za prijenos znanja u mala i srednja poduzeća jedan od nužnih predujeta podizanja tehničko-proizvodne razine tih poduzeća.

Osnivanje *mreže centara za materijale i proizvodne postupke* jedan je od prvih koraka ka stvaranju podloga za buduće organiziranije djelovanje u svrhu bržega i kvalitetnijega prenošenja rezultata znanstvenih istraživanja iz svijeta i iz naše sredine u hrvatsko gospodarstvo.

Mladen ŠERCER

