

Молекулярно-импринтированные полимеры для макролидов, аминогликозидов и некоторых других биосинтетических антибиотиков

М. И. ЯХКИНД, К. Р. ТАРАНЦЕВА, М. А. МАРЫНОВА, П. А. СТОРОЖЕНКО, М. М. РАСУЛОВ

Пензенская государственная технологическая академия, Пенза

Государственный научно-исследовательский институт химии и технологии элементоорганических соединений, Москва

Molecular Imprinted Polymers for Macrolides, Aminoglycosides and Some Other Biosynthetic Antibiotics

M. I. YAKHKIND, K. R. TARANTSEVA, M. A. MARYNOVA, P. A. STOROZHENKO, M. M. RASULOV

Penza State Technological Academy, Penza

State Research Institute of Chemistry and Technology of Elementoorganic Compounds, Moscow

Проведён анализ описанных в литературе молекулярно-импринтированных полимеров (МИП) для макролидов, аминогликозидов и некоторых других биосинтетических антибиотиков, чтобы оценить возможность использования МИП для сорбционного выделения этих антибиотиков.

Ключевые слова: молекулярно-импринтированные полимеры, биосинтетические макролиды и аминогликозиды, линкомицин А, рифамицин SV, ванкомицин, сорбционное выделение.

Molecular imprinted polymers (MIP) for macrolides, aminoglycosides and some other biosynthetic antibiotics described in the literature were analysed with a purpose of evaluating their possible use for the antibiotics sorption.

Key words: molecular imprinted polymers, biosynthetic macrolides and aminoglycosides, lincomycin A, rifamycin SV, vancomycin, sorption.

В последние годы, в связи с появлением и развитием новых технологий, внимание исследователей привлекают молекулярно-импринтированные полимеры (МИП), которые обладают высокой селективностью и сорбционной ёмкостью в отношении используемой при их получении целевой молекулы и, во многих случаях, наиболее близких к ней по структуре соединений.

Основные способы получения МИП, их свойства и возможности применения описаны в обзорах [1, 2]. Для их получения проводят сополимеризацию функционального и сшивающего мономеров в присутствии целевой молекулы (шаблона), которую затем удаляют — этот процесс и получил название молекулярного импринтинга. МИП применяют для различных целей, например, для выделения и очистки продуктов в фармацевтической, химической и биотехнологической промышленности, очистки питьевой и сточной вод, в качестве катализаторов вместо ферментов и т.д. Однако чаще всего встречаются

работы аналитического характера — например, твёрдофазная экстракция (ТФЭ) при подготовке проб, хроматография, и т.д.

Целью настоящей работы является систематизация и анализ представленной в последние годы литературе информации по МИП для макролидов, аминогликозидов и других биосинтетических антибиотиков (кроме тетрациклинов и пенициллинов), чтобы оценить возможность использования МИП для их сорбционного выделения. Обзоров подобного типа нами не обнаружено, однако близкий по тематике обзор, посвящённый применению МИП для анализа различных антибиотиков, включая биосинтетические, был опубликован в 2006 году [3].

Макролиды. В работах [4–6] описано получение МИП эритромицина А с функциональным мономером метакриловой кислотой (МАК) для ТФЭ, в работе [7] — получение МИП тилозина этого типа. Кроме того, описано получение подобных МИП эритромицина А осадительной полимеризацией, при которой образуются наночастицы [8, 9], и суспензионной полимеризацией, дающей микросферы [10–12] (в этом случае также можно использовать акриловую кислоту

© Коллектив авторов, 2014

Адрес для корреспонденции: E-mail: maksud@bk.ru

(АК) [10]). Схожим образом суспензионной полимеризацией с образованием микросфер получают и МИП этилсукцината эритромицина [13].

В работе [14] описано получение МИП эритромицина А, а также олеандомицина и тилозина с использованием МАК для ВЭЖХ. МАК использовали и при получении молекулярно-импринтированных мембран (МИМ) эритромицина А, для чего в качестве мембранообразующего мономера добавляли акрилонитрил [15, 16]. МИМ эритромицина А также были получены с использованием АК полимеризацией на полисульфоновой мембране (подложке) [17], они предназначены для удаления антибиотика из водных сред.

Из других акриловых мономеров описано использование акрилоил- β -циклодекстрина [18]. Его в смеси с МАК (как оптимальный вариант), а также оба этих мономера по отдельности использовали для получения МИП эритромицина А полимеризацией на углеродных нанотрубках (предварительно функционализированных при помощи винилтриэтоксисилана), эти наночастицы предназначены для ТФЭ.

Из алкоксисиланов описано использование 3-аминопропилтриметоксисилана (АПТМОС) для получения МИП эритромицина А [19], при этом были получены наночастицы, предназначенные для ТФЭ при анализе таблеток.

Также были обнаружены описания двух сенсоров, использующих МИП эритромицина А. Для пьезокварцевого сенсора МИП с функциональным мономером МАК получали осадительной полимеризацией, дающей микросферы, которые закрепляли на поверхности электрода сенсора при помощи поливинилхлоридной плёнки, получаемой испарением растворителя [20]. У амперометрического сенсора плёнку МИП получали электрополимеризацией 2-меркаптотимотиновой кислоты на поверхности электрода [21].

Для эритромицина А были опубликованы три работы, где его МИП используются для выделения этого антибиотика, они были получены с использованием МАК [22] или его смеси с 2-гидроксипропилметакрилатом [23, 24].

Также обнаружена работа, где описаны МИП тилозина, которые используются для его выделения [25]. При этом МИП, полученный с использованием смеси акриловых мономеров итаконовой кислоты и акриламида, показал лучшие результаты, чем МИП, полученный с использованием МАК.

Для этой группы антибиотиков большинство обнаруженных работ относится к МИП эритромицина А, включая одну работу по МИП этилсукцината эритромицина. МИП тилозина описаны в трех работах, МИП олеандомицина — в одной.

Аминогликозиды. Получение МИП стрептомицина с функциональным мономером МАК для

ТФЭ описано в работе [26]. Кроме того, описано получение подобных МИП полимеризацией на микрочастицах кремнезёма (после предварительной функционализации 3-(триметоксисилил)-пропилметакрилатом (ТМСПМА) [27].

Также описаны МИП гентамицина, полученные с использованием тетраэтоксисилана (ТЭОС) [28–30], и МИП стрептомицина, полученные с использованием 3-аминопропилтриэтоксисилана, фенилтриэтоксисилана или их смеси полимеризацией на стеклянных микросферах для ТФЭ [31].

Были обнаружены описания нескольких сенсоров, использующих МИП аминогликозидов. Среди них — вольтамперометрический сенсор, в котором МИП стрептомицина получали с использованием АПТМОС в виде плёнки на поверхности электрода при электроосаждении [32], амперометрический сенсор, у которого плёнку МИП канамицина получали электрополимеризацией 3-аминофенилборной кислоты на поверхности электрода [33], амперометрический сенсор, у которого плёнку МИП неомицина получали электрополимеризацией пиррола на поверхности электрода [34].

Кроме того, предложены аналитические системы с использованием МИП стрептомицина, при помощи которых осуществляют ферментный конкурентный псевдоиммуноанализ с обнаружением продуктов ферментативной реакции вольтамперометрическим сенсором; в качестве функциональных мономеров при этом использовали 2-фенилендиамин (полимеризация на магнитных наночастицах, предварительно покрытых поливинилпирролидоном, под действием сорбированных ионов $[\text{AuCl}_4]^-$) [35] или его смесь с анилином (электрополимеризация с образованием плёнки) [36]. Для анализов при этом использовали стрептомицин, меченный глюкозооксидазой.

Также описан сенсор поверхностного плазмонного резонанса, использующий МИП стрептомицина, канамицина или неомицина, которые получают электрополимеризацией в виде плёнки 4-меркаптофенилборной кислоты и 4-аминотиофенола как функционального мономера и сшивающего агента соответственно [37].

Кроме того, была получена монолитная колонка с использованием одновременно трёх шаблонов стрептомицин + неомицин + гентамицин (функциональный мономер МАК), предназначенная для ТФЭ [38].

Прочие биосинтетические антибиотики. Также были обнаружены работы по МИП линкомицина А, рифамицина SV и ванкомицина.

Для линкомицина А описано получение гибридного материала с кремнезёмом [39], т. е. МИП, при получении которого используются как акриловые мономеры, так и алкоксисиланы. Функциональным мономером является МАК, в качестве связующего с кремнезёмом используют

ТМСПМА, кремнезём образуется в результате гидролиза ТЭОС, который выступает в качестве сшивающего агента. Также для линкомицина А описано получение МИП с использованием МАК полимеризацией на частицах полистирола с образованием микросфер [40], полученные частицы предназначены для выделения/очистки этого антибиотика.

Для рифамицина SV был получен вольтамперометрический сенсор, в котором чувствительным элементом является МИП на основе замещённого полифосфазена [41]. В этой работе использовали альтернативный метод получения МИП, отличающийся от описанного в начале обзора и используемого в большинстве рассмотренных работ. При этом сначала получают полимер без шаблона, а потом в растворе проводят его взаимодействие с шаблоном (за счёт активных групп). В данном случае сначала получают полидихлорфосфазен $[-N=PCl_2-]_n$, затем действием 2,2'-бифенола и 4-аминофенола получают замещённый полифосфазен формулы $\{[NP(O_2C_{12}H_8)]_{0,8}[NP(OC_6H_4NH_2)_2]_{0,1}[NPCl(OC_6H_4NH_2)]_{0,1}\}_n$ (аминофеноксигруппы являются активными, сшивающий агент отсутствует). Далее в растворе проводят взаимодействие этого полимера с шаблоном и получают плёнку МИП на поверхности электрода сенсора испарением растворителя.

Для ванкомицина описано получение МИП с использованием акрилоил-D-гликозил-β-цикло-

декстрина [42], подобный МИП также получают полимеризацией на микрочастицах силикагеля (предварительно функционализированных при помощи винилтрихлорсилана) [43], этот вариант подходит при использовании ВЭЖХ.

Также описано получение МИП ванкомицина в виде наночастиц, которые могут найти различные применения [44]. При этом в качестве функционального мономера используют смесь N-изопропилакриламид + N-трет-бутилакриламид + АК, а шаблон предварительно иммобилизуют на стеклянных зернах (обработанных АПТМОС и глутаровым альдегидом), которые помещают в специальную колонку, где происходит полимеризация.

Дополнительно можно упомянуть о МИП сукцинил-L-тирозина с функциональными мономерами винилбензилтриметиламмоний хлорид в смеси с МАК (как оптимальный вариант) или без него, или 4-винилпиридин + МАК [45, 46]. Они используются для удаления этого побочного продукта при очистке клавулановой кислоты — биосинтетического ингибитора β-лактамаз.

В целом можно отметить, что число работ по МИП макролидов заметно больше, чем по МИП аминогликозидов, а для остальных рассмотренных в данном обзоре биосинтетических антибиотиков имеются только отдельные работы. Это соответствует объёмам производства и применения этих антибиотиков.

ЛИТЕРАТУРА

- Гендриксон О. Д., Жердев А. В., Дзантиев Б. Б. Молекулярно-импринтированные полимеры и их применение в биохимическом анализе. Усп биол хим 2006; 46: 149—192.
- Лисичкин Г. В., Крутяков Ю. А. Материалы с молекулярными отпечатками: синтез, свойства, применение. Усп хим 2006; 75: 998—1017.
- Fernández-González A., Guardia L., Badía-Laiño R., Díaz-García M. E. Mimicking molecular receptors for antibiotics — analytical implications. Trends Anal Chem 2006; 25: 949—957.
- Song S., Wu A., Shi X. et al. Development and application of molecularly imprinted polymers as solid-phase sorbents for erythromycin extraction. Anal Bioanal Chem 2008; 390: 2141—2150.
- Заявка КНР 101143910. Method of preparing erythromycin molecular imprinted polymer. 2008.
- Заявка КНР 101148464. Method for purifying erythromycin by using molecular imprinted polymer. 2008.
- Du X. Y., Peng T., Li J. S., Wang Z. D. Anti-tylosin molecularly imprinted polymers and their application to cleanup of tylosin in bovine plasma samples. Chin J Vet Med 2007; 43: 9: 87—89.
- Kou X., Geng L., Lei J. et al. Preparation of molecularly imprinted nanoparticles for erythromycin and their adsorption characteristics. Chin J Process Eng 2011; 11: 481—486.
- Kou X., Lei J., Geng L. et al. Synthesis, characterization and adsorption behavior of molecularly imprinted nanospheres for erythromycin using precipitation polymerization. J Nanosci Nanotechnol 2012; 12: 7388—7394.
- Заявка КНР 101507916. Preparation method of macrolide antibiotics molecular imprinted polymer microspheres. 2009.
- Guan P., Hu X., Zhu L. The binding performance of erythromycin imprinted polymeric microspheres. Key Eng. Mater 2012; 501: 263—268.
- Geng L., Kou X., Lei J. et al. Preparation, characterization and adsorption performance of molecularly imprinted microspheres for erythromycin using suspension polymerization. J Chem Technol Biotechnol 2012; 87: 635—642.
- Geng L., Kou X., Lei J. et al. Synthesis and evaluation of molecularly imprinted polymer microspheres for erythromycin ethylsuccinate. Ion Exchange Adsorp 2011; 27: 495—501.
- Siemann M., Andersson L. I., Mosbach K. Separation and detection of macrolide antibiotics by HPLC using macrolide-imprinted synthetic polymers as stationary phases. J Antibiotics 1997; 50: 89—95.
- Guan P., Hu X., Hao M. Preparation and properties of erythromycin-molecularly imprinted membrane. J Funct Mater 2010; 41: Suppl 2: 379—382.
- Guan P., Hu X., Zhao Y. Influences of preparative conditions on properties of erythromycin-molecularly imprinted membrane. Adv Mater Res 2010; 87—88: 119—124.
- Yu J., Hu X., Li D., Jiao C. Thin layer molecularly imprinted composite membranes for selective separation of erythromycin from water. Front Earth Sci China 2009; 3: 480—489.
- Zhang Z., Yang X., Zhang H. et al. Novel molecularly imprinted polymers based on multi-walled carbon nanotubes with binary functional monomer for the solid-phase extraction of erythromycin from chicken muscle. J Chromatogr B 2011; 879: 1617—1624.
- Zhang Z., Liu L., Nie L. Preparation of erythromycin-imprinted solid-phase extraction material by sol-gel method and the selective adsorption. Acta Polym Sin 2010; 6: 677—683.
- Zhang Z., Liu Y., Long Y. et al. Effect of the size of molecularly imprinted polymers sensing materials on piezoelectric quartz crystal sensor performance. Anal Sci 2004; 20: 291—295.
- Lian W., Liu S., Yu J. et al. Electrochemical sensor based on gold nanoparticles fabricated molecularly imprinted polymer film at chitosan-platinum nanoparticles/graphene-gold nanoparticles double nanocomposites modified electrode for detection of erythromycin. Biosens Bioelectron 2012; 38: 163—169.
- Писарев О. А., Ежова Н. М., Гаркушина И. С. Взаимодействие эритромицина с полимерными сорбентами, «настроенными» на молекулу антибиотика. Журн физ хим 2009; 83: 142—146.
- Ежова Н. М., Гаркушина И. С., Писарев О. А. Синтез новых гидрофильных полимерных сорбентов, несущих импринт-сайты эритромицина. Сорб хром проц 2011; 11: 828—831.

24. Ежова Н. М., Гаркушина И. С., Писарев О. А. Молекулярно-импринтированные гидрофильные сорбенты для селективной сорбции эритромицина. Прикл биохим микробиол 2011; 47: 694—698.
25. Piletsky S., Piletska E., Karim K. et al. Custom synthesis of molecular imprinted polymers for biotechnological application. Preparation of a polymer selective for tylosin. Anal Chim Acta 2004; 504: 123—130.
26. Заявка КНР 1632563. Streptomycin molecular imprinted solid phase extraction column and preparation process and application thereof. 2005.
27. Yang M., Hou C., Li X. et al. Study on synthesis and characterization of molecularly imprinted polymers of streptomycin by surface imprinting polymerization. Sci Technol Food Ind 2012; 33: 8: 155—158.
28. Morais E. C., Correa G. G., Brambilla R. et al. Silica imprinted materials containing pharmaceuticals as a template: textural aspects. J Sol-Gel Sci Technol 2012; 64: 324—334.
29. Morais E. C., Correa G. G., Brambilla R. et al. The interaction of encapsulated pharmaceutical drugs with a silica matrix. Colloids Surfaces B 2013; 103: 422—429.
30. Morais E. C., Correa G. G., Brambilla R. et al. Selective silica-based sorbent materials synthesized by molecular imprinting for adsorption of pharmaceuticals in aqueous matrices. J Separ Sci 2013; 36: 636—643.
31. Li J., Yang M., Huo D. et al. Molecularly imprinted polymers on the surface of silica microspheres via sol-gel method for the selective extraction of streptomycin in aqueous samples. J Separ Sci 2013; 36: 1142—1148.
32. Hu Y., Zhang Z., Zhang H. et al. Selective and sensitive molecularly imprinted sol-gel film-based electrochemical sensor combining mercaptoacetic acid-modified PbS nanoparticles with Fe₃O₄@Au-multi-walled carbon nanotubes-chitosan. J Solid State Electrochem 2012; 16: 857—867.
33. Lian W., Xing X., Liu S. A molecularly imprinted sensor for the detection of kanamycin. J Univ Jinan Sci Technol 2012; 26: 348—352.
34. Lian W., Liu S., Yu J. et al. Electrochemical sensor using neomycin-imprinted film as recognition element based on chitosan-silver nanoparticles/graphene-multiwalled carbon nanotubes composites modified electrode. Biosens Bioelectron 2013; 44: 70—76.
35. Liu B., Tang D., Zhang B. et al. Au(III)-promoted magnetic molecularly imprinted polymer nanospheres for electrochemical determination of streptomycin residues in food. Biosens Bioelectron 2013; 41: 551—556.
36. Que X., Liu B., Fu L. et al. Molecular imprint for electrochemical detection of streptomycin residues using enzyme signal amplification. Electroanalysis 2013; 25: 531—537.
37. Frasconi M., Tel-Vered R., Riskin M., Willner I. Surface plasmon resonance analysis of antibiotics using imprinted boronic acid-functionalized Au nanoparticle composites. Anal Chem 2010; 82: 2512—2519.
38. Заявка КНР 1667409. Molecular imprinted monolithic separating column for gentamycin, streptomycin and neomycin and preparation process thereof. 2005.
39. Lv Y.-K., Wang L.-M., Yan S.-L. et al. Synthesis and characterization of molecularly imprinted poly(methacrylic acid)/silica hybrid composite materials for selective recognition of lincomycin in aqueous media. J Appl Polym Sci 2012; 126: 1631—1636.
40. Jiang X., Li W., Zhang Y. et al. Preparation and properties of lincomycin A molecular imprinted polymer microspheres. J Wuhan Inst Technol 2012; 34: 5: 16-19.
41. Gutierrez-Fernandez S., Lobo-Castañón M. J., Miranda-Ordieres A. J. et al. Molecularly imprinted polyphosphazene films as recognition element in a voltammetric rifamycin SV sensor. Electroanalysis 2001; 13: 1399—1404.
42. Asanuma H., Akiyama T., Kajiya K. et al. Molecular imprinting of cyclodextrin in water for the recognition of nanometer-scaled guests. Anal Chim Acta 2001; 435: 25—33.
43. Akiyama T., Hishiya T., Asanuma H., Komiyama M. Molecular imprinting of cyclodextrin on silica-gel support for the stationary phase of high-performance-liquid-chromatography. J Incl Phenom Macrocycl Chem 2001; 41: 149—153.
44. Poma A., Guerreiro A., Whitcombe M. J. et al. Solid-phase synthesis of molecularly imprinted polymer nanoparticles with a reusable template — «Plastic antibodies». Adv Funct Mater 2013; 23: 2821—2827.
45. Патент США 7087748 (2006). Process.
46. Yu Y., Ye L., de Biasi V., Mosbach K. Removal of the fermentation by-product succinyl L-tyrosine from the β -lactamase inhibitor clavulanic acid using a molecularly imprinted polymer. Biotechnol Bioeng 2002; 79: 23—28.