

嵌段聚合物修饰毛细管电色谱柱分离分析 解热镇痛药物

冯文雅^{1,2}, 乔娟^{2,3}, 齐莉^{2,3}, 李志伟¹

(1. 河北科技大学化学与制药工程学院, 石家庄 050018;

2. 中国科学院化学研究所活体分析化学国家重点实验室, 北京分子科学国家中心, 北京 100190;

3. 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要 采用可逆加成断裂链转移聚合法合成了具有两亲性质的嵌段聚合物聚苯乙烯马来酸酐, 通过共价键合将其涂覆于毛细管内壁, 构建了一种新型开管柱毛细管电色谱(OT-CEC)方法, 并将其用于解热镇痛药物的分离分析. 考察了缓冲溶液 pH 值、磷酸盐浓度、有机溶剂的种类及添加量对 3 种药物(氨基比林、非那西汀和 4-氨基安替比林)OT-CEC 分离效率的影响. 结果表明, 在缓冲溶液中添加 15%(体积分数)四氢呋喃后, 修饰于管壁表面的嵌段聚合物可形成胶束结构, 并起到类表面活性剂的作用; 与裸管相比, 该涂层管可明显提高被分析物的分离效率; 连续 30 次测定电渗流的相对标准偏差 < 3.0%, 表明该涂层管稳定性较好. 在最佳 OT-CEC 分析条件下, 对 3 种药物的分析均获得了良好的定量线性关系 ($R^2 > 0.988$), 检出限为 3.5~4.8 $\mu\text{g/mL}$. 所建立的方法为新型嵌段聚合物涂层的开发及药物的 OT-CEC 分析奠定了良好基础.

关键词 开管柱毛细管电色谱; 嵌段聚合物涂层; 解热镇痛药物

中图分类号 O657.8

文献标志码 A

解热镇痛药是一类作用于人中枢系统的非甾体抗炎药物^[1], 其有效成分包括 4-氨基安替比林(4-AAP)、氨基比林(DMAP)和非那西汀(PH)等(见图 1), 由于其中一些药物的潜在副作用较大, 如: DMAP 的使用会引起白细胞的减少及粒细胞缺乏等症^[2]; PH 的代谢产物对-氨基苯乙醚和 *N*-羟基非那西汀对膀胱、肾等器官具有潜在的致癌作用, 对血红蛋白和视网膜亦有毒性, 目前已不再单方使用. 临床上需严格控制这类解热镇痛药的使用, 因此, 准确检测其成分及精确控制其含量对于病人的安全用药极其重要^[3].

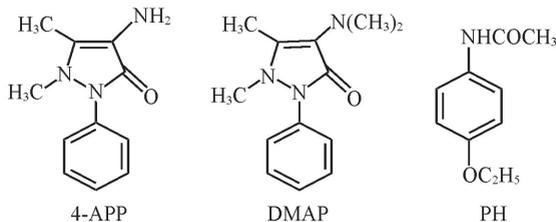


Fig.1 Structures of the three test antipyretic analgesics

色谱法是常用的药物分析方法之一^[4-6], 包括高效液相色谱法、气相色谱法、薄层色谱法、超临界流体色谱法和毛细管电泳法^[7-9]等. 其中, 胶束电动毛细管电泳法(MEKC)因具备高效、微量及快速等优点而被广泛应用于解热镇痛药物的分析中^[10,11]. 但是, 在对未知结构的药物进行毛细管电泳-质谱联用分析确认时, MEKC 中添加的表面活性剂会污染质谱的离子源, 进而影响样品的质子化并限制了 MEKC 与质谱联用技术在药物分离分析中的应用^[12,13]. 为解决此难题, 发展一种无需添加表面活性剂的开管柱毛细管电色谱(OT-CEC)新方法, 对解热镇痛药物的分析、指导合理用药及开展药物的药理

收稿日期: 2017-12-28. 网络出版日期: 2018-07-30.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 21727809, 21635008, 21621062)和中国科学院前沿科学重点研究项目(批准号: QYZDJ-SSW-SLH034)资助.

联系人简介: 李志伟, 男, 博士, 副教授, 主要从事药物分析及质量控制方面的研究. E-mail: lizhiwei@hebust.edu.cn

齐莉, 女, 博士, 研究员, 主要从事毛细管电泳分析方法方面的研究. E-mail: qili@iccas.ac.cn

毒理研究都具有重要意义。

OT-CEC 法是以内壁涂覆了色谱固定相的毛细管为分离柱,以电渗流为驱动力的毛细管电泳分离模式,它兼具了高效液相色谱的高选择性与毛细管电泳的高效分离特性,既能分离带电物质,也能分离电中性物质.在诸多可用作 OT-CEC 的涂层材料(如纳米颗粒、多糖、蛋白质及聚合物等)中,聚合物因具有较多作用位点、制备简单及稳定性佳等优点而成为常用的涂层材料^[14].特别值得一提的是,两亲性嵌段聚合物具有亲/疏水性质,可在溶液中自组装形成胶束^[15,16],这种特定胶束结构有助于增加聚合物与被分析物之间的相互作用,从而达到改善分离效率的目的.虽然,目前已开展了药物分析的 OT-CEC 研究工作^[17,18],但迄今尚无采用两亲性嵌段聚合物为 OT-CEC 涂层来分析解热镇痛药的相关报道.因此,制备两亲性嵌段聚合物涂层新材料,并将其共价键合在毛细管内壁来构建解热镇痛药的 OT-CEC 分析新方法具有重要的研究价值和应用潜力.

本文采用可逆加成断裂链转移聚合(RAFT),合成了一种能共价键合到毛细管内壁的两亲性嵌段聚合物聚苯乙烯马来酸酐 $[P(\text{MAn-co-St})_m\text{-b-PSt}_n]$,将其作为新型涂层材料,构建了解热镇痛药的 OT-CEC 分析方法.基于该两亲性嵌段聚合物的类表面活性剂作用,可实现对解热镇痛药物 4-AAP, DMAP 和 PH 的基线分离.所建立的 OT-CEC 方法的检出限低、分离效率及检测灵敏度高,可用于临床口服解热镇痛药片的分析检测.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

马来酸酐(MAn)购自天津市光复精细化工研究所;偶氮二异丁腈(AIBN)、苯乙烯(St)和二硫代苯甲酸苄酯(BDTB)购自美国 Sigma-Aldrich 公司;3-氨丙基三乙氧基硅烷(APTES)、4-氨基安替比林(4-AAP)、氨基比林(DMAP)和其它试剂均购自美国 Acros 公司;非那西汀(PH)购自梯希爱(上海)化成工业发展有限公司;临床口服去痛片药片(DMAP 150 mg/tablet, PH 150 mg/tablet)购自北京曙光药业有限责任公司.

1229 型高效毛细管电泳仪(北京高新技术研究所);毛细管(75 $\mu\text{m}\times 70\text{ cm}$,有效长度 55 cm,河北永年光纤厂);Hitachi L-2130 型凝胶色谱(GPC,日本日立公司);FLASH EA1112 型元素分析仪(美国赛默飞世尔公司);S-4300 型扫描电子显微镜(SEM)和 JEM-2010 型透射电子显微镜(TEM,日本 JEOL 公司).

1.2 实验过程

以偶氮二异丁腈为引发剂,二硫代苯甲酸苄酯为转移剂,采用可逆加成断裂链转移聚合^[19]合成了嵌段聚合物聚苯乙烯马来酸酐 $P(\text{MAn-co-St})_m\text{-b-PSt}_n$.反应物比例为 $n[\text{苯乙烯}]:n[\text{马来酸酐}]:n[\text{二硫代苯甲酸苄酯}]:n[\text{偶氮二异丁腈}]=1000:100:1:0.2$,将 10.0 mmol/L 苯乙烯加入到 50 mL 三口蒸馏瓶中,再加入 5.0 mL 1,4-二氧六环作为溶剂,搅拌下于 60 $^{\circ}\text{C}$ 油浴反应 24 h.将反应液缓慢加入到过量无水乙醚中,所得沉淀用少量四氢呋喃溶解,然后用无水乙醚冲洗 3 次,过滤除去溶剂,放入 50 $^{\circ}\text{C}$ 真空干燥箱 24 h 烘干,即得目标嵌段聚合物.

将毛细管先用 1.0 mol/L 氢氧化钠溶液冲洗 2 h,然后分别用水、1.0 mol/L 盐酸、水和丙酮冲洗 10 min,于 50 $^{\circ}\text{C}$ 真空干燥 30 min;将硅烷偶联剂 3-氨丙基三乙氧基硅烷与四氢呋喃等量混合,室温下用其冲洗毛细管 12 h.反应结束后,用氯仿冲洗毛细管 10 min,将 10 mg 聚合物溶于 1 mL 氯仿中,待全部溶解后冲洗毛细管 4 h,于 50 $^{\circ}\text{C}$ 真空干燥 12 h.最后,用甲醇冲洗 5 min.用酒精灯灼烧并刮除毛细管外表面聚酰亚胺保护层,将出现的 2 mm 长的透明窗口作为样品的柱上紫外检测的流通池,备用.

取 20 片去痛片用研钵研制成细粉;精密称取 100 mg 置于 50.0 mL 容量瓶中,用 5 mL 95%(体积分数)的乙醇超声溶解后,用去离子水定容.取 10.0 mL 样品溶液离心,取上层清液 5.0 mL 移至 50.0 mL 容量瓶中,用去离子水定容,摇匀,置于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存.进样前,所有样品溶液均采用 0.45 μm 孔径的滤膜过滤^[20].

2 结果与讨论

2.1 嵌段聚合物的表征

制备的嵌段聚合物 $P(\text{MAn-co-St})_m\text{-b-PS}_n$ 经 GPC 分析得到其分子量为 3.69×10^4 , 元素分析结果表明: C 含量为 79.05%, H 含量为 6.32%. 通过下式可计算 m 和 n ^[21]:

$$12M_C \times m + 8M_C \times n = M \times 79.05\% \quad (1)$$

$$10M_H \times m + 8M_H \times n = M \times 6.32\% \quad (2)$$

式中: M_C 和 M_H 分别表示 C, H 元素的分子量; M 为聚合物的分子量; m 和 n 分别表示 $P(\text{MAn-co-St})$ 和 PS_n 的个数. 通过计算可知, 所制备的嵌段聚合物的结构式为 $P(\text{MAn-co-St})_{53}\text{-b-PS}_{224}$.

嵌段聚合物毛细管涂层的制备过程如图 2(A) 所示. 毛细管内壁裸露的硅羟基在硅烷偶联剂 APTES 作用下, 与 APTES 的一端形成硅氧键; APTES 的另一端带有氨基, 与嵌段聚合物中的马来酸酐部分发生内酯开环反应, 共价键合于毛细管内壁, 形成带有长疏水链(聚苯乙烯部分)的嵌段聚合物涂层. 采用 SEM 对毛细管内壁的形貌进行了表征. 图 2(B) 和 (C) 所示分别为嵌段聚合物涂层毛细管和裸

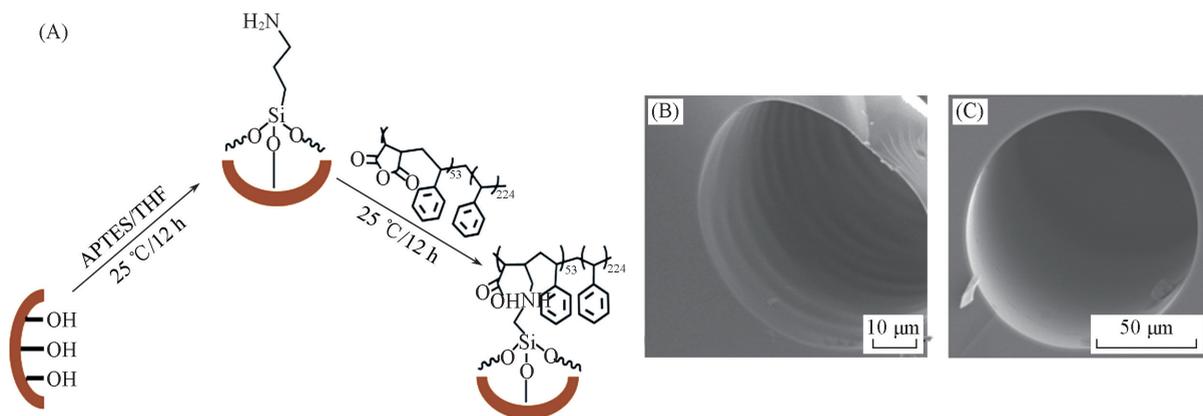


Fig.2 Coating process of the block copolymer(A), SEM images of the block copolymer coated capillary(B) and bare capillary(C)

毛细管, 可见, 嵌段聚合物在毛细管内壁形成了均匀带有褶皱的涂层, 且分散性良好, 明显与裸管内壁[图 2(C)]形貌不同, 表明该涂层管制备成功. 图 3 为嵌段聚合物在水溶液中形成胶束^[22]的 TEM 照片, 可以观察到分散均匀的空心胶束颗粒, 表明所制备的两亲性嵌段聚合物在水溶液中可自组装成胶束.

以硫脲作为检测电渗流(EOF)的标记物, 连续进样 30 次测定 EOF^[23], 结果表明, EOF 的相对标准偏差(RSD)为 3.3%. 进一步测定了日内、日间和涂层管间的重复使用性, 实验数据(表 1)表明, 4-AAP, DMAP 和 PH 的迁移时间和峰面积的日内 RSD 分别为 0.68%~1.38%和 1.26%~1.49%; 日间的 RSD 分别为 1.03%~1.72%和 1.31%~2.00%; 涂层

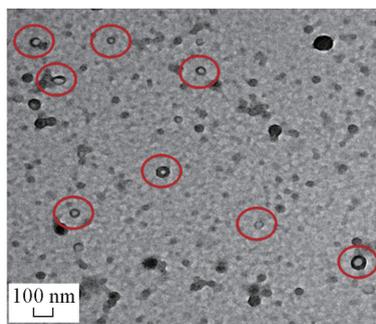


Fig.3 TEM image of $P(\text{MAn-co-St})_{53}\text{-b-PS}_{224}$ in water

Table 1 Reproducibility of the analytes ($n=6$)

| Analyte | Run-to-run RSD(%) | | Day-to-day RSD(%) | | Column-to-column RSD(%) | |
|---------|---------------------|---|---------------------|---|-------------------------|---|
| | Migration time, min | Peak area, $\mu\text{V} \cdot \text{s}$ | Migration time, min | Peak area, $\mu\text{V} \cdot \text{s}$ | Migration time, min | Peak area, $\mu\text{V} \cdot \text{s}$ |
| 4-AAP | 0.68 | 1.29 | 1.03 | 1.31 | 2.16 | 2.14 |
| DMAP | 1.02 | 1.26 | 1.41 | 2.00 | 2.04 | 2.56 |
| PH | 1.38 | 1.49 | 1.72 | 1.52 | 2.25 | 2.34 |

管间的RSD分别为2.04%~2.25%和2.14%~2.56%。上述结果表明,该涂层管具有较好的稳定性和重复使用性。

2.2 OT-CEC 分离条件的优化

缓冲溶液的组成、浓度、pH值、有机溶剂种类及其添加量均会对OT-CEC的分离效率产生明显的影响^[24]。

考察了醋酸铵-醋酸、硼酸-硼酸钠和磷酸二氢钾-硼砂($\text{KH}_2\text{PO}_4\text{-Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$)3种缓冲溶液对解热镇痛药物分离效率的影响,发现缓冲溶液的种类对被分析物的迁移时间无明显影响;采用醋酸铵-醋酸($\text{pH}=5.5$)或硼酸-硼酸钠($\text{pH}=5.5$)作为缓冲溶液时,虽然4-AAP可与DMAP基线分离($R_{s1}>1.5$),但DMAP不能与PH基线分离($R_{s2}<1.0$),只有采用 $\text{KH}_2\text{PO}_4\text{-Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ 缓冲溶液,才能实现3种药物的基线分离(R_{s1} 及 R_{s2} 均 >1.5)。进一步考察了缓冲溶液中 KH_2PO_4 浓度(10.0~50.0 mmol/L)对药物分离效率的影响,发现当 KH_2PO_4 的浓度从10.0 mmol/L增至20.0 mmol/L时,被分析物的迁移时间和 R_s 明显增加;当其浓度从20.0 mmol/L增加至40.0 mmol/L时,被分析物的迁移时间变化不明显, R_{s1} 可增至3.33, R_{s2} 增为1.56;继续增加其浓度至50.0 mmol/L时, R_{s2} 减小为1.50,但4-AAP,DMAP和PH的迁移时间分别从22.77,23.83和24.30 min延长至31.04,32.98和33.89 min。为在最短的迁移时间内获得最大的 R_s 值,最终选择40.0 mmol/L KH_2PO_4 作为OT-CEC最佳缓冲溶液浓度。

考察了不同pH值(5.0~8.0)对4-AAP($\text{p}K_a=4.10$),DMAP($\text{p}K_a=4.70$)和PH($\text{p}K_a=2.20$)分离效率的影响,结果表明,随着缓冲液pH值的增大,样品的迁移时间显著缩短,且 R_s 降低;在 $\text{pH}=8.0$ 或7.0时,3种被分析物的分离度为0,这是因为在较高pH值的缓冲溶液中,3种被分析物多数以分子状态存在,未发生解离;在 $\text{pH}=6.0$ 时,只有少数药物分子发生了解离($R_{s1}=0.99$, $R_{s2}=0.84$),不能达到基线分离;在 $\text{pH}=5.5$ 时,3种被分析物发生了部分解离,加之嵌段聚合物所形成的胶束与被分析物的相互作用,使3种被分析物达到了基线分离($R_{s1}=3.33$, $R_{s2}=1.56$)。综合考虑 R_s 与迁移时间,选择 $\text{pH}=5.5$ 作为OT-CEC分离条件。

依据有机溶剂极性的不同,考察了5种常用有机溶剂对分离效率的影响^[25]。在缓冲溶液中添加15.0%(体积分数)的甲醇或乙醇均不能实现3种被分离物的基线分离(R_{s1} 及 R_{s2} 均 <1.5);缓冲溶液中添加15.0%(体积分数)的丙酮或乙腈可实现4-AAP与DMAP的基线分离($R_{s1}>1.5$),但DMAP与PH只能部分分离($R_{s2}<1.5$);只有在缓冲液中添加15.0%(体积分数)的四氢呋喃(THF)才能实现3种被分析物的基线分离($R_{s1}=3.33$, $R_{s2}=1.56$),这表明THF有利于嵌段聚合物在缓冲液中形成胶束结构,进而显著增加3种被分析物的分离效率[图4(D)]。实验还考察了THF添加量(0~20%,体积分数)对被分析物分离效率的影响,发现与不添加THF的缓冲液相比[图4(C)],添加10.0%THF时,被分析物的分离效率显著增加;当THF添加量为15.0%时,可达到基线分离;但当THF添加量继续增加至20.0%时,被分析物的分离效率反而减小($R_{s1}=2.16$, $R_{s2}=1.24$),且其迁移时间变长。这可能是由于添加较低量的THF有利于嵌段聚合物发生自组装,易于形成胶束结构;而疏水性的被分离物可被包裹在聚合物形成的胶束中,在电场作用下,被分离物因其极性不同、有效电泳淌度不同及被包裹进胶束的程度不同,从而可实现高效OT-CEC分离;但过量的有机溶剂会破坏嵌段聚合物的胶束结构,不利于被分析物的分离。基于此,选择15.0%的THF作为OT-CEC分离的最佳溶剂。

2.3 OT-CEC 的分离机理探讨

以聚合物为涂层的毛细管在THF作为添加剂的条件下,对聚合物胶束的形成及药物的分离效率具有显著影响。图4(A)为采用裸管分离药物的毛细管区带电泳谱图,可见,3种解热镇痛药物未得到分离;图4(B)为采用裸管分离这3种药物的MEKC谱图,结果表明,在缓冲液中加入40.0 mmol/L的表面活性剂SDS后可实现药物的基线分离^[26];图4(C)为基于嵌段聚合物涂层管的药物分离OT-CEC谱图,结果表明,缓冲液中不添加有机溶剂时,只能部分分离这3种药物($R_{s2}<1.5$);图4(D)结果表明,采用添加15.0%THF的缓冲液($\text{pH}=5.5$)及嵌段聚合物涂层管的OT-CEC策略,可实现3种药物的基线分离(R_{s1} 及 R_{s2} 均 >1.5)。

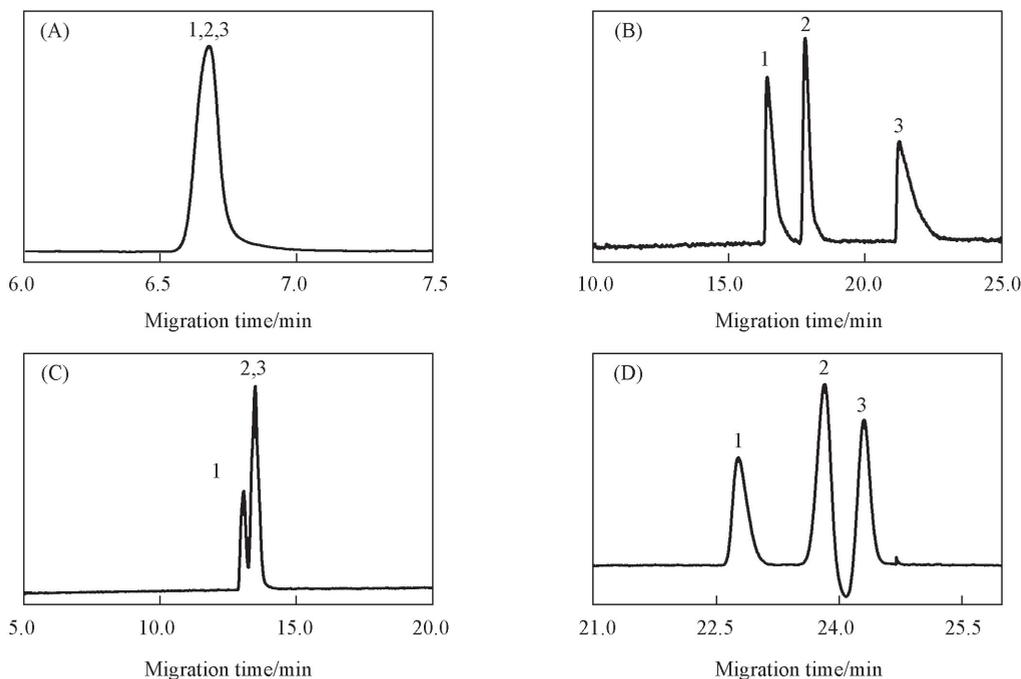


Fig.4 Electropherograms of antipyretic analgesics under different capillary conditions

(A) Bare capillary; (B) bare capillary with 40.0 mmol/L sodium dodecyl sulfate (SDS) in running buffer; (C) coated capillary without THF in running buffer; (D) coated capillary with 15.0% THF in running buffer. Buffer: 40.0 mmol/L KH_2PO_4 , 10.0 mmol/L $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ at pH=5.5. Experimental conditions; coating capillary: $75 \mu\text{m}$ i.d \times 60 cm (45 cm effective); sampling; siphoned for 8 s at 15.0 cm height; voltage: 11.0 kV; UV detection; 254 nm. Peak 1; 4-AAP (0.2 mg/mL); peak 2; DMAP (0.2 mg/mL); peak 3; PH (0.2 mg/mL).

基于此,推测涂层管中的嵌段聚合物起到了“类表面活性剂”的作用,其分离机理如图5所示.聚合物 $\text{P}(\text{MAn-co-St})_{53}\text{-b-PSt}_{224}$ 中的 PMA_n 嵌段部分在缓冲液中易水解形成亲水端, PSt 嵌段部分则会形成疏水端;当加入 THF 后,嵌段聚合物易发生自组装形成胶束结构,当被分析物在电场作用下泳动时,会与毛细管壁的胶束发生相互作用,再依据其自身的结构特性和有效电泳淌度的不同得以顺序分离.

2.4 定量分析

2.4.1 方法的线性范围与检出限

以峰面积为纵轴(y),浓度为横轴(x)作出了3种解热镇痛药物的标准曲线,结果列于表2.线性相关系数 $R^2 > 0.988$,重现性通过测定这3种解热镇痛药物的峰面积来确定($n=3$),检出限(LOD)通过3倍信噪比($S/N=3$)确定,4-AAP, DMAP 和 PH 的 LOD 分别为 3.6, 4.8, 3.5 $\mu\text{g/mL}$. 以上结果表明,所建立的 OT-CEC 方法可用于实际样品的定量分析.

Table 2 Quantitation features of the three analytes ($n=3$)

| Sample | Linear equation | R^2 | Linear range/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$ | LOD/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$ |
|--------|---|-------|--|---|
| 4-AAP | $y = 9.3 \times 10^3 x + 4.5 \times 10^5$ | 0.988 | 8.0—800.0 | 3.6 |
| DMAP | $y = 5.1 \times 10^3 x - 2.0 \times 10^4$ | 0.997 | 5.0—800.0 | 4.8 |
| PH | $y = 3.6 \times 10^3 x + 1.6 \times 10^5$ | 0.999 | 25.0—300.0 | 3.5 |

2.4.2 实际样品分析 将所构建的 OT-CEC 方法用于实际样品口服去痛片的定量分析,表3列出了氨基比林和非那西汀的含量测定结果(去痛片中标注不含 4-AAP,因此未检出此成分),其含量均在

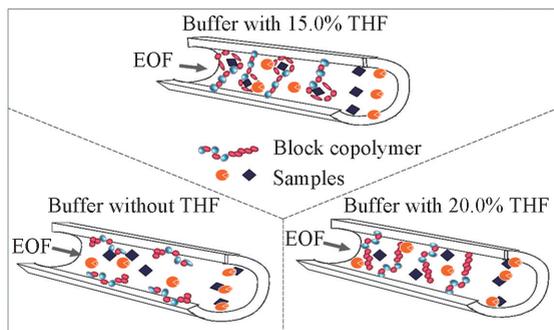


Fig.5 OT-CEC mechanism illustration for drugs analysis with the block copolymer coating

Table 3 Recoveries of DMAP and PH in tablets ($n=3$)

| Analyte | Amount/(mg · mL ⁻¹) | Addition/(mg · mL ⁻¹) | Detection/(mg · mL ⁻¹) | Recovery(%) | |
|----------|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------------|-----------|
| Sample 1 | DMAP | 0.31 | 0.25 | 0.58 | 108.0±5.1 |
| | PH | 0.10 | 0.08 | 0.17 | 112.9±3.9 |
| Sample 2 | DMAP | 0.31 | 0.31 | 0.66 | 99.2±5.3 |
| | PH | 0.10 | 0.10 | 0.20 | 102.1±2.4 |
| Sample 3 | DMAP | 0.31 | 0.37 | 0.71 | 107.5±3.6 |
| | PH | 0.10 | 0.12 | 0.22 | 102.0±1.5 |

143.0 mg/tablet 以上. 分别在实际样品中添加 80%, 100%和 120%的 DMAP 和 PH 标准品后进行回收率测定, DMAP 和 PH 的样品回收率分别为 (109.5±4.2)%和 (101.1±3.1)% (见表 4). 此结果表明, 所建立的 OT-CEC 方法可用于实际药物样品的定量分析.

Table 4 Determination of DMAP and PH in tablets ($n=3$)

| Sample | DMAP(mg/tablet) | PH(mg/tablet) |
|--------|-----------------|---------------|
| 1 | 143.7±2.1 | 143.0±1.0 |
| 2 | 143.7±2.5 | 144.3±2.1 |
| 3 | 145.0±2.0 | 145.3±1.5 |

3 结 论

采用 RAFT 聚合法制备了具有两亲性的嵌段聚合物聚苯乙烯马来酸酐, 进而发展了一种以嵌段聚合物为涂层的 OT-CEC 分离新体系, 实现了 3 种解热镇痛药物 4-AAP, DMAP 和 PH 的基线分离. 此法操作简便, 涂层管具有良好的稳定性与重现性. 特别值得一提的是, 嵌段聚合物涂层管在有机溶剂 THF 作用下能自组装形成胶束结构而起到类表面活性剂的作用, 从而显著提高了解热镇痛药物的 OT-CEC 分离效率. 本文方法可用于实际样品去痛片中解热镇痛药物的分析与检测, 在合成制备具有独特功能的嵌段聚合物方面展示了极大的潜力, 也拓宽了 OT-CEC 方法在临床药物分析方面的应用.

参 考 文 献

- [1] Botting R. M., *Clin. Infect. Dis.*, **2000**, 31, S202—S210
- [2] Teng Y., Zhang H., Liu R. T., *Mol. Biosyst.*, **2011**, 7(11), 3157—3163
- [3] Clissold S. P., *Drugs*, **1986**, 32(4), 46—59
- [4] Biseevic-Tokic J., Tokic N., Ibrahimasic E., *Acta Inform. Med.*, **2015**, 23(5), 322—325
- [5] Kuang X., Ma Y., Su H., Zhang J., Dong Y. B., Tang B., *Anal. Chem.*, **2014**, 86(2), 1277—1281
- [6] Siddiqui M. R., Alothman Z. A., Rahman N., *Arab. J. Chem.*, **2017**, 10, S1409—S1421
- [7] Cunha R. R., Ribeiro M. M. A. C., Muñoz R. A. A., Richter E. M., *J. Sep. Sci.*, **2017**, 40(8), 1815—1823
- [8] Zou H. M., Zhou C., Sun C. J., Li Y. X., Yang X. S., Wen J., Zeng H. Y., *Chem. J. Chinese Universities*, **2016**, 37(7), 1276—1281 (邹海民, 周琛, 孙成均, 李永新, 杨晓松, 文君, 曾红燕. 高等学校化学学报, **2016**, 37(7), 1276—1281)
- [9] Kuo Y. L., Liu W. L., Hsieh S. H., Huang H. Y., *Anal. Sci.*, **2010**, 26(6), 703—707
- [10] Hasemann P., ter Balk M., Wätzig H., *Electrophoresis*, **2007**, 28(11), 1798—1804
- [11] Németh T., Jankovics P., Németh-Palotás J., Köszegi-Szalai H., *J. Pharmaceut. Biomed.*, **2008**, 47(4), 746—749
- [12] Hou J., Zheng J., Rizvi S. A. A., Shamsi S. A., *Electrophoresis*, **2007**, 28(9), 1352—1363
- [13] Shamsi S. A., *Anal. Chem.*, **2001**, 73(21), 5103—5108
- [14] Sepehrifar R., Boysen R. I., Danylec B., Yang Y. Z., Saito K., Hearn M. T. W., *Anal. Chim. Acta*, **2016**, 917, 117—125
- [15] Mai Y. Y., Eisenberg A., *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41(18), 5969—5985
- [16] Sepehrifar R., Boysen R. I., Danylec B., Yang Y. Z., Saito K., Hearn M. T. W., *Anal. Chim. Acta*, **2016** 917, 117—125
- [17] Vassort A., Shaw P. N., Ferguson P. D., Szücs R., Barrett D. A., *Electrophoresis*, **2008**, 29(17), 3563—3574
- [18] Suntornsuk L., *Anal. Bioanal. Chem.*, **2010**, 398(1), 29—52
- [19] Zhu M. Q., Wei L. H., Li M., Jiang L., Du F. S., Li Z. C., Li F. M., *Chem. Commun.*, **2001**, (4), 365—366
- [20] Cai Z. X., Chen H.W., *J. Zhejiang Univ. (Sci. Ed.)*, **2011**, 28(4), 417—422
- [21] Hou S. S., Kuo P. L., *Polymer*, **2001**, 42(6), 2387—2394
- [22] Hua M., Yang W., Xue Q., Chen M. Q., Liu X. Y., Yang C., *Acta Chim. Sinica*, **2005**, 63(7), 631—636 (华慢, 杨伟, 薛乔, 陈明清, 刘晓亚, 杨成. 化学学报, **2005**, 63(7), 631—636)
- [23] Chen Z., Hobo T., *Anal. Chem.*, **2001**, 73(14), 3348—3357

- [24] Tang A. N., Jiang D. Q., Yan X. P., *Anal. Chim. Acta*, **2004**, 507(2), 199—204
- [25] Shen Y., Qi L., Qin J, L., Zhang H. Z., Qiao J., Chen Y. M., Mao L. Q., *J. Sep. Sci.*, **2011**, 34(24), 3538—3545
- [26] Lü J. D., Fu X. Y., Xia H. L., *Chin. J. Anal. Chem.*, **1992**, 20(3) 251—254(吕建德, 傅小芸, 夏红雷. 分析化学, **1992**, 20(3) 251—254)

Separation of Antipyretic Analgesics by Capillary Electrochromatography with Block Copolymer Coating[†]

FENG Wenya^{1,2}, QIAO Juan^{2,3}, QI Li^{2,3*}, LI Zhiwei^{1*}

(1. College of Chemical and Pharmaceutical, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang 050018, China;

2. Beijing National Laboratory for Molecular Sciences, Key Laboratory of Analytical Chemistry for Living Biosystems, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China;

3. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract A unique open tubular capillary electrochromatography (OT-CEC) system with block copolymer coating was constructed for separation of antipyretic analgesics. The amphipathic poly(maleic anhydride-co-styrene) was synthesized by reversible addition-fragmentation chain transfer polymerization method. The effects of several key factors on the OT-CEC separation efficiency were investigated. Interestingly, by adding organic solvent to the running buffer, the block copolymer coating could self-assemble to form micelle-like spheres and play the role of surfactants. Comparing with the bare capillary, the coating one could enhance the separation efficiency obviously. Moreover, the results indicated that the coating capillaries had a good stability and repeatability. Under the optimized OT-CEC conditions, the developed OT-CEC assay was used to analyze the antipyretic drugs in clinical tables with satisfactory linearity ($R^2 \geq 0.988$). The detection limits obtained from the calculations based on signal-to-noise ratio ($S/N=3$) were 3.5—4.8 $\mu\text{g/mL}$ for the test drugs.

Keywords Open tubular capillary electrochromatography; Block copolymer coating; Antipyretic analgesics (Ed.: N, K)

[†] Supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21727809, 21635008, 21621062) and the Key Programs of the Chinese Academy of Sciences, China (No. QYZDJ-SSW-SLH034).