

文章编号: 1673- 9620 (2008) 03- 0050- 06

合成受体— 盐酸普萘洛尔分子印迹聚合物的 合成与分子识别^{*}

孙贤祥¹, 邱岳进², 谢爱娟¹, 王志勇³, 苏增权³

(1 江苏工业学院 化学化工学院, 江苏 常州 213164; 2 常州出入境检验检疫局, 江苏 常州 213022; 3 常州市天泽化学有限公司, 江苏 常州 213016)

摘要: 以盐酸普萘洛尔为模板分子、甲基丙烯酸甲酯为单体、TMP 为交联剂, 通过对分子印迹聚合物合成条件的优选, 合成出了对盐酸普萘洛尔呈高选择识别的分子印迹聚合物。首次采用有效分配系数 K' , 并用 Scatchard 分析等评价了分子印迹聚合物对底物的吸附特性。Scatchard 分析结果表明, 普萘洛尔- MIP 存在两种分子识别位点, 其离解常数 K_{d1} , K_{d2} 和最大表观结合量 Q_{max1} , Q_{max2} 分别为 $1.37 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$, $9.50 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ 和 $25.72 \mu\text{mol/g}$, $69.06 \mu\text{mol/g}$ 。还调查了普萘洛尔- MIP 对分子结构部分相似的药物茶普生、噻吗洛尔等的分子识别行为。

关键词: 分子印迹聚合物; 盐酸普萘洛尔; 分子识别; 印迹条件

中图分类号: Q 632; R 971

文献标识码: A

Synthetic Receptor for Propranolol- Synthesis and Molecular Recognition of Molecularly Imprinted Polymer

SUN Xian- xiang¹, QIU Yue- jin², XIE Ai- juan¹, WANG Zhi- yong³, SU Zeng- quan³

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Jiangsu Polytechnic University, Changzhou 213164, China; 2. Changzhou Bureau of Commodity Inspection & Quarantine on Entering and Exiting, Changzhou 213022; 3. Tian Ze Chemical Limited Company)

Abstract: A synthetic receptor for Propranolol hydrochloride was prepared by a non- covalently imprinted technique, using Propranolol hydrochloride as a template, methyl methacrylate (MMA) as a functional monomer and tri- [hydroxymethyl] - propan- tri- acrylic acid (TMP) as a cross- linker, and methanol as a porogenic solvent. After extraction of template, affinity of the polymer imprinted with Propranolol hydrochloride was examined in re- binding experiment. At the first time, an efficient partition coefficient (K') was adopted to evaluate re- binding property of the imprinted polymer. From the Scatchard analysis, binding site heterogeneity is obvious and two types of binding sites can be identified. The equilibrium dissociation constant K_{d1} and the apparent maximum amount Q_{max1} of the higher affinity binding sites can be calculated to be $1.37 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$, $25.72 \mu\text{mol/g}$; while K_{d2} and Q_{max2} , of the lower affinity binding sites were calculated to be $9.50 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$, $69.06 \mu\text{mol/g}$, respectively. Moreover, good molecule recognition behavior of the imprinted polymer toward some drugs was observed experimentally.

* 收稿日期: 2008- 02- 27

基金项目: 常州市新北区资助项目 (200606)

作者简介: 孙贤祥 (1946-), 男, 江苏句容市人, 教授。

Key words: molecularly imprinted polymer; propranolol hydrochloride; molecule recognition; imprinting condition

分子印迹技术 (molecularly imprinted technology, MIT) 是以分子为模板, 在某一致孔剂下使功能单体分子通过共价键或非共价键的方式与模板分子结合, 加入交联剂和引发剂以聚合反应, 待反应完成后, 将模板分子洗提出, 从而形成具有与模板分子或分子结构类似的并与这些分子相匹配、有空穴的高分子技术。所形成的化合物被称之为分子印迹聚合物 (molecularly imprinted polymer, MIP)。分子印迹聚合物的对底物的高度专一性和选择性, 以及其突出的稳定性和低制备成本等多种优良性能引起了人们高度重视。不仅在分析化学 (如色谱固定相、化学传感器、固相萃取等)、有机合成、催化等领域得到广泛的应用, 而且在生物分离、生物酶模拟催化、药剂等方面将有着重要的应用前景^[1,2]。

盐酸普萘洛尔属肾上腺素 β - 受体阻断剂, 是一种手性药物, 临床上主要使用其外消旋体治疗心律失常、高血压和预防心绞痛。研究发现, (S) - 普萘洛尔对映体的药效约是 (R) - 型的 100 倍, 而且外消旋体的毒性比单个对映体更强。Andersson 等^[3] 研究了将 Propr-MIP 应用于 (S) - Propr 测定的放射分析法, 研究 Propr-MIP 用于固相萃取^[4] 和毛细管电色谱^[5] 的柱填充材料进行样品分离的已有报道, 然而, 分子印迹聚合物合成条件对 Propr-MIP 的分子识别影响的研究却很少。作为盐酸普萘洛尔单一对映体分子印迹聚合物合成的前期工作, 合成出了以盐酸普萘洛尔为模板的分子印迹聚合物。本文研究了致孔剂种类、单体混合物中各成份的比例等合成条件对盐酸普萘洛尔分子印迹聚合物吸附性的影响, 通过实验条件优选, 合成出了具有较高选择性的盐酸普萘洛尔分子印迹聚合物。首次提出有效分配系数 K' 、并结合印迹因素 (IF)、Scatchard 分析等评价了分子印迹聚合物的分子识别行为。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

甲基丙烯酸甲酯 (MMA), 三- 羟甲基丙烷- 三- 丙烯酸酯 (TMP)、偶氮二异丁腈 (AIBN), 甲醇 (分析纯), 甲苯 (分析纯), 丙酮

(分析纯), 盐酸普萘洛尔 (Propr) (原料药)。

UV- 757CRT 紫外分光光度计, 超级恒温槽, HY- 4 调速多用振荡器, pH- 2 精密酸度计。

1.2 盐酸普萘洛尔等浓度的测定方法

按照文献 [6] 的盐酸普萘洛尔离子选择性电极法 (直接电位法), 测定盐酸普萘洛尔水溶液浓度。

萘普生、盐酸氯丙嗪、盐酸氢氯噻嗪的水溶液浓度, 和噻吗洛尔、美托洛尔甲醇溶液浓度均采用紫外分光光度法测定。

1.3 分子印迹聚合物的合成

称取 0.297 g 盐酸普萘洛尔溶于 10 mL 甲醇或其它有机溶剂, 加入一定量 MMA 后于振荡器上振荡 2 h, 加入一定量 TMP 和 ~ 20 mg AIBN, 待充分溶解后, 通氮除氧 10 min 后将瓶口密封, 置于 65 °C 恒温 (水) 浴中约 24 h, 制得坚硬的分子印迹聚合物。将聚合物研磨过筛, 取一定量的 360 ~ 400 目 MIP 装入交换柱内, 用甲醇浸泡 2 次 (每次约 2 h), 再用甲醇洗 7~ 8 次, 直至所收集的洗脱液用盐酸普萘洛尔离子选择性电极检测至无响应为止。晾干, 真空干燥后备用。为简便起见, 盐酸普萘洛尔分子印迹聚合物用 Propr-MIP 表示。

在同样的条件下制备出空白模板分子印迹聚合物 (NIP)。

1.4 分子印迹聚合物的结合量测定

采用平衡吸附法测定分子印迹聚合物的结合量。于 50 mL 的磨口锥形瓶中, 放入 20 mg MIP, 并加入某一浓度盐酸普萘洛尔溶液 (浓度范围为 $3.0 \times 10^{-5} \sim 9.0 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$) 10 mL, 将磨口锥形瓶置于振荡器上, 振荡 9 h, 静置后, 取上层清液, 用电极法测定该清液中盐酸普萘洛尔的浓度。用下式计算出 MIP 的结合量 (Q):

$$Q = (c_0 - c) \times 10^{-2} / m \quad (1)$$

式中, c_0 为平衡实验前盐酸普萘洛尔溶液浓度 (即为初始溶液, $\mu\text{mol/L}$), c 平衡实验后溶液中盐酸普萘洛尔浓度 ($\mu\text{mol/L}$), m 为 MIP 的质量 (g); Q 为 MIP 对底物的结合量 ($\mu\text{mol/g}$)。

平行测定 3 次, 取其平均值。

1.5 分子印迹物的吸附性能评价方法

除采用分配系数 (K)^[7]、印迹因素 (IF)^[8]外, 本文还首次采用有效分配系数 (K') 来评价 Propr-MIP 对底物的吸附 (亲和) 性能。

$$IF = Q_{MIP} / Q_{NIP} \quad (2)$$

式中 Q_{MIP} 、 Q_{NIP} 分别为在相同初始底物浓度中, 分子印迹聚合物 (MIP) 和空白分子印迹聚合物 (NIP) 对底物的结合量。

$$K = c_p / c_s \quad (3)$$

式中 c_p 为底物吸附在 MIP 的浓度, c_s 为底物在溶液中的浓度。

$$K' = c'_p / c_s \quad (4)$$

式中的 $c'_p = c_p - c_{p(N)}$, $c_{p(N)}$ 为相同初始浓度的底物吸附在相等质量 NIP 的浓度。

称取 20 mg Propr-MIP 于 50 mL 磨口锥形瓶中, 加入 10 mL 不同初始浓度的盐酸普萘洛尔溶液, 塞上塞子, 以下按 1.4 步骤室温下摇动 9 h, 过滤, 定容 (25 mL) 后, 分别测出滤液中盐酸普萘洛尔浓度和结合量 Q 。用于 Propr-MIP 对模板分子的结合特性分析的 Scatchard 方程是:

$$Q / [\text{propr}] = (Q_{\max} - Q) / K_d \quad (5)$$

式中: K_d 是结合位点的离解常数, Q_{\max} 是最大表观结合量, $[\text{propr}]$ 代表 Propr 在吸附液中的平衡浓度。用 $Q / [\text{propr}]$ 对 Q 作图, 从直线的斜率和截距可分别求出 K_d 和 Q_{\max} 。

2 结果与讨论

2.1 吸附平衡时间的选择

于一系列 50 mL 磨口锥形瓶中, 分别加入 20 mg Propr-MIP 和 $8.0 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ 10 mL 盐酸普萘洛尔溶液, 室温下置于振荡器上摇动。按 1.2 方法测定不同平衡时间的 propr-MIP 对盐酸普萘洛尔的结合量。图 1 给出了以甲醇为致孔剂时, Propr-MIP 的 $Q \sim$ 吸附平衡时间的实验结果。由图 1 可见, 当平衡时间 9 h 时, 吸附已达饱和。当用氯仿或甲苯为致孔剂所合成的 Propr-MIP 测得对盐酸普萘洛尔的吸附时间分别为 9 h 和 8.5 h, 三者的平衡时间很接近。故选择吸附平衡时间选为 9 h。

2.2 印迹聚合物合成条件的优选

对于功能单体分子与印迹分子之间以非共价键

形成的具有多重作用位点的分子印迹技术来说, 模板分子与功能单体、交联剂之间的互补作用对产生受体结合位点短程分子组织是十分必要的。分子印迹聚合物的制备涉及多种可变因素, 例如, 单体混合物中单体和交联剂对模板分子的计量比会影响聚合物的形貌、刚性, 而影响聚合物的结合位点的整体性、结合性和选择性; 致孔剂性质决定着聚合过程中相分离的起始时间而影响聚合物的形貌、孔隙性 (比表面积) 和结合位点的可接近性^[9]。因此, 分子印迹聚合物的合成条件选择, 是高选择性分子印迹聚合物实验研究的关键。

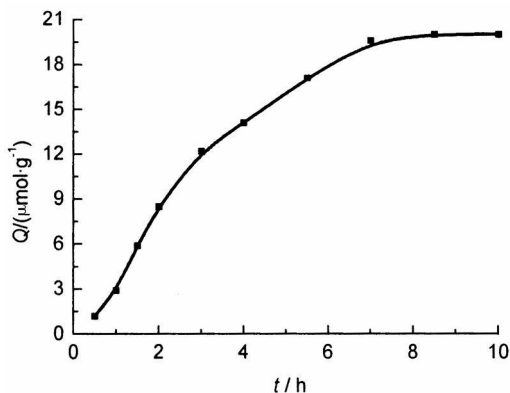


图 1 吸附平衡时间对 P1 (甲醇) 结合量的影响

Fig 1 The influence of binding time on the binding ability of P1 (methanol)

以甲醇、氯仿、甲苯为致孔剂, 而且在同一致孔剂的条件下当模板分子、功能单体和交联剂的物质的量比分别为 1: 4: 4 (3 种分子印迹聚合物是 P1 (甲醇), P1 (氯仿), P1 (甲苯)), 1: 4: 8 (P2 (甲醇), P2 (氯仿), P2 (甲苯)), 1: 4: 12 (P3 (甲醇), P3 (氯仿), P3 (甲苯)) 时合成出了相应的 Propr-MIP。当用甲苯为致孔剂时, 由于溶解度小的原因, 所用模板分子为普洛萘尔游离碱。该游离碱系用盐酸普萘洛尔与饱和 NaHCO_3 的溶液混和、搅拌, 用乙酸乙酯萃取入有机相, 减压蒸馏除去有机溶剂后制得。

P1 及其非印迹聚合物 (NIP) 的分配系数 (K) 和有效分配系数 (K') 见图 2 和图 3。在试验的底物浓度范围内, P1 (甲醇) 的 K 和 K' 值远大于 P1 (氯仿) 或 P1 (甲苯) 的 K 、 K' 值。当底物浓度为 $4.0 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ 时, P1 (甲醇) 的 K 和 K' 值, 分别是 P1 (氯仿) K 的 3.3 倍, K' 的 6.2 倍; 是 P1 (甲苯) K 值的 4 倍和 K' 值的 8 倍。当底物浓度为 $8.0 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ 时, P1 (甲醇) 的 K 值, 分别是 P1 (氯仿)、P1 (甲苯) K 值的 1.4

和 2.2 倍; P_1 (甲醇) 的 K' 值分别是 P_1 (氯仿) K' 值的 1.4 倍、 P_1 (甲苯) K' 值的 2.4 倍。从这些结果说明, 以甲醇为致孔剂合成的盐酸普萘洛尔分子印迹聚合物对模板分子亲和性能优于用氯仿或甲苯为致孔剂的 Propr-MIP 的亲和性能。这可能与 MIP 合成时致孔剂的极性不同所引起 MIP 在水溶液中的溶胀性不同有关。由于 K' 值扣除了 NIP 与底物的非特性疏水作用的吸附结合量, 所得值的大小真实地反应出 MIP 对底物的吸附量。

还比较了聚合反应温度 60 °C 和 65 °C 对合成聚合物的影响, 结果表明, 当温度 ≤ 60 °C 时, 不能获得固态的印迹聚合物; 当温度为 65 °C, 能获得固态的印迹聚合物。考虑到高聚合温度将会影响聚合物的选择性, 所以选择聚合反应的温度为 65 °C。

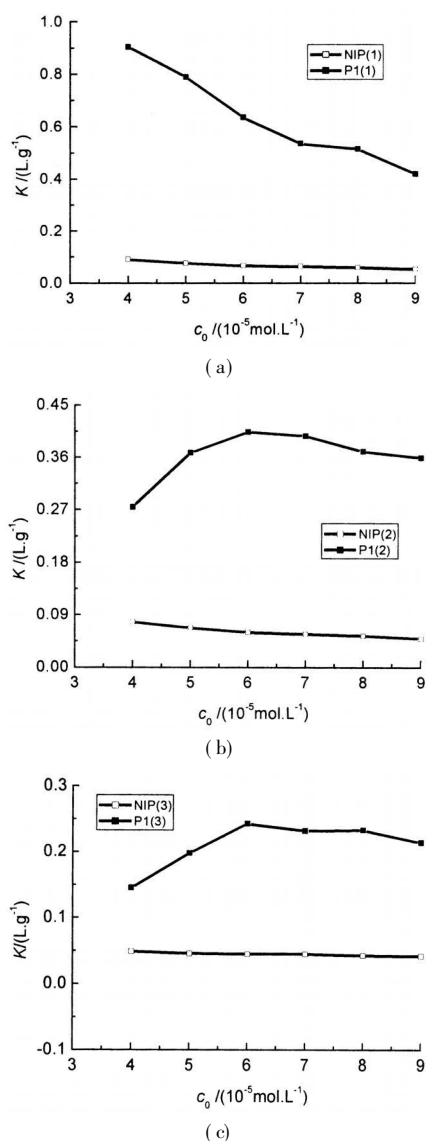


图 2 普萘洛尔浓度对 MIP 和 NIP 结合能力的影响

Fig 2 The influence of propranolol concentration on the binding ability of both MIP and NIP in water

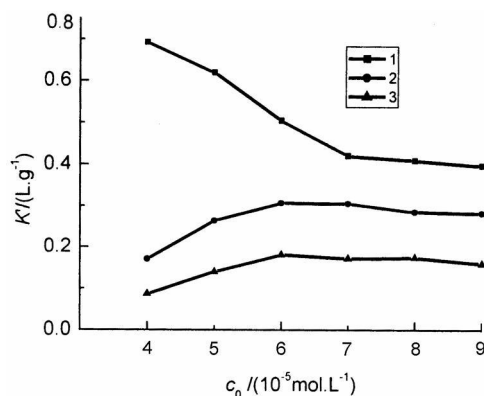


图 3 普萘洛尔浓度对 3 种 MIP 结合能力的影响

Fig 3 The influence of propranolol concentration on the binding ability of three MIPs

在给定的致孔剂和单体混合物中各成份不同的物质的量比条件下, 合成的分子印迹聚合物对盐酸普萘洛尔 9.0×10^{-5} mol/L 吸附结合量见图 4。由图 4 可见, 在同一致孔剂条件下当单体混合物中各成份的物质的量比是 1:4:4 时, P_1 (甲醇) 对盐酸普萘洛尔的结合量最高 (20.3 μ mol/g)。

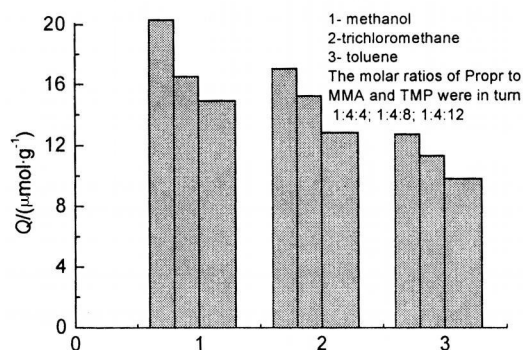


图 4 致孔剂和单体混合物中模板分子、MMA、TMP 的物质的量比对 MIP 结合量的影响

Fig 4 The influence of both porogen and the molar ratio of the mixture on the binding ability of MIP

因此所优选的 Propr-MIP 聚合条件为: 以甲醇为致孔剂, 以 MMA 为功能单体, 以 TMP 为交联剂, 在单体混合物中模板、功能单体和交联剂的物质的量比为 1:4:4, 温度为 65 °C, 聚合反应 24 h。在以下分子印迹聚合物特性的讨论中, 若未注明外, Propr-MIP 均指 P_1 (甲醇)。

2.3 分子印迹聚合物的结合性

用非印迹聚合物在水溶液对模板分子有少量结合 (键) 合 (见图 2) 表明, NIP 仍有一定的非特性吸附或结合。然而分子印迹聚合物在水溶液中对模板分子的结合比 NIP 要高得多。这一实验事实证明: 在分子印迹过程中正是由于模板分子的存在才

给予 MIP 的分子识别能力。由图 4 可见, 在同一致孔剂条件下, 当单体混合物中各成分的物质量的比是 1: 4: 4 合成的分子印迹聚合物, 如 P₁ (甲醇)、P₁ (氯仿) 和 P₁ (甲苯), 它们对盐酸普萘洛尔的结合量最高。三者的大小分别是 20. 3、17. 0、12. 7 μmol/g。

采用印迹因素值大小, 可以比较不同聚合反应条件下 MIP 的分子印迹效果, 实验测出的 P₁ (甲醇)、P₁ (氯仿)、P₁ (甲苯) 分别为 4. 83、4. 36 和 3. 97。此外 IF 值还可以用于 MIP 吸附试验时底物浓度的选择。图 5 给出了以甲醇为致孔剂条件下 P₁ 聚合物的 IF 值随底物浓度不同的结果。由图 5 可见, P₁ (甲醇) 的 IF 值在试验的 4. 0 × 10⁻⁵ ~ 9. 0 × 10⁻⁵ mol/L 底物浓度范围内呈现出高的 IF 值, 而且以 c₀ = 9. 0 × 10⁻⁵ mol/L 时, IF 值最大 (5. 19)。而 P₁ (氯仿) 和 P₁ (甲苯) 是当 c₀ ≥ 6. 0 × 10⁻⁵ mol/L 时, 才呈现出高的 IF 值。

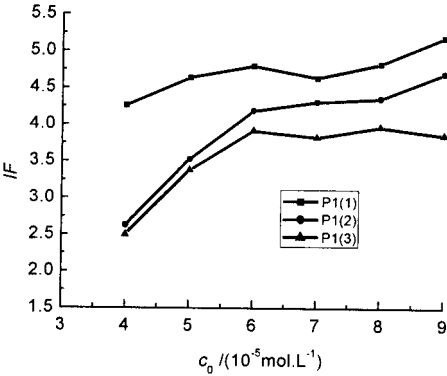


图 5 普萘洛尔浓度对 3 种 MIP 的印迹因素的影响
Fig 5 The influence of propranolol concentration on imprinting factors for three MIPs in water

对 P₁ (甲醇) 的等温吸附数据作 Scatchard 分析, 结果见图 6。图 6 表明, Propr-MIP 在水溶液中对普萘洛尔的吸附存在两类吸附位点, 其高吸附位点的离解常数 K_{d1} (mol/L) 和最大表观结合量 Q_{max1} (μmol/g) 分别是 1. 37 × 10⁻⁵ 和 25. 72; 低吸附位点的离解常数 (K_{d2}) 是 9. 50 × 10⁻⁵ mol/L。最大表观结合量 Q_{max2} 为 69. 06 (μmol/g), 后者约占理论结合量的 14. 4%。

2.4 分子印迹聚合物选择性

为了考察 Propr-MIP 对分子结构中含有萘环、二环或三环或醇胺侧链结构的 β- 阻断剂等药物的分子识别行为, 分别测定出了 Propr-MIP 对这些药物的结合量, 这些药物分别是萘普生、盐酸氯丙嗪、盐酸氢氯噻嗪、噻吗洛尔、美托洛尔 (图

7), 采用紫外分光光度法测定萘普生等的入射光波长 (λ, nm) 和摩尔吸光系数 (ε, L · mol⁻¹ · cm⁻¹) 分别是, 萘普生: λ= 232. 0, ε= 5. 44 × 10⁴; 盐酸氯丙嗪: λ= 254. 0, ε= 2. 73 × 10⁴; 盐酸氢氯噻嗪: λ= 225. 0, ε= 3. 58 × 10⁴; 噻吗洛尔: λ= 208. 2, ε= 2. 03 × 10⁴; 美托洛尔: λ= 222. 8, ε= 1. 18 × 10⁴。所得吸附量结果见表 1。Propr-MIP 对萘普生等的选择性大小可用选择性系数 α 来衡量: α= (Q_{MIP,x} - Q_{NIP,x}) / (Q_{MIP,Prpr} - Q_{NIP,Prpr})。Propr-MIP 对萘普生等的 α 值也列于表 1。由表 1 可见, 对这几种药物, Propr-MIP 具有很好的分子识别行为。与模板分子的分子结构相比, 美托洛尔、噻吗洛尔两分子虽含有相似的醇氨基侧链结构, 但由于分子中其他部分的结构、形状上有较大的差异, 以至于它们难以进入印迹空穴。而萘普生、氢氯噻嗪分子结构中含有萘环或二环结构, 从分子大小考虑可进入 MIP 的空穴, 但由于它们结构上的差异, 使得它们与 MIP 的相互作用力很弱。模板分子与 MIP 的印迹空穴大小匹配、立体结构互补和在水溶液条件由于存在较强的疏水作用和静电 (离子键) 作用, 使 Propr-MIP 呈现出了很好的分子识别性能。

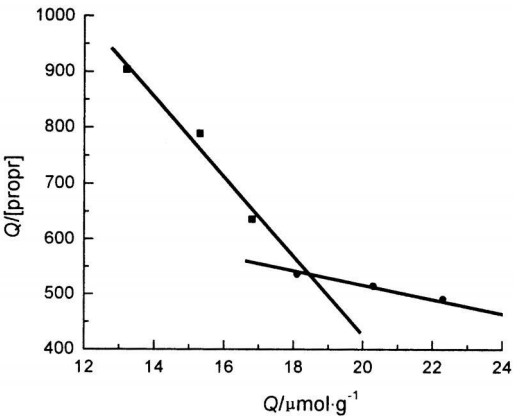


图 6 评价 P₁ (甲醇) 结合性质的 Scatchard 图
Fig 6 Scatchard plot of P₁ (methanol) for Propranolol

表 1 Propr-MIP 对其他药物的结合量

底物	Q/ (μmol/g)	α
普萘洛尔	20. 30	1. 00
萘普生	2. 00	0. 11
盐酸氯丙嗪	0. 35	0. 02
氢氯噻嗪	0. 65	0. 03
美托洛尔	0. 10	0. 01
噻吗洛尔	0. 10	0. 01

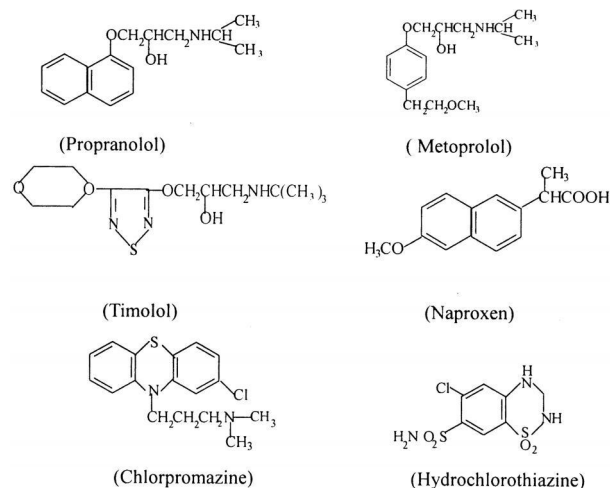


图7 调查 MIP 选择性所用药物的化学结构式

Fig 7 Chemical structures of the drugs used to study the selectivity of the MIP

2.5 MIP 与模板分子结合相互作用的机理

以甲醇为致孔剂, MMA 与普萘洛尔在印迹过程中, 普萘洛尔模板分子醇氨侧链上的羟基与甲基丙烯酸甲酯 (MMA) 或甲基丙烯酸 (MAA) 可以形成氢键作用。在甲醇溶剂中, 随着功能单体的加入, 盐酸普洛萘尔紫外吸收光谱在 $\lambda = 211.8 \text{ nm}$ 处吸收峰向长波方向移动 (图未给出), 这表明 MMA 与普萘洛尔在印迹过程中, 尚有部分的离子键 (静电) 相互作用, 形成配位化合物。加入交联剂和引发剂, 引发聚合后产生分子印迹聚合物, 经过洗涤除去模板分子后, 印迹聚合物结构中则存在着与模板分子形状高度互补的孔穴。在水溶液中, Propr-MIP 对底物具有很好选择性, 其可能的原因是: 在极性溶剂中, 虽然模板分子印迹聚合物作用位点 (空穴) 的聚合物羧基残留基与底物之间氢键作用受到了削弱, 然而, 分子印迹聚合物的立体孔穴大小与底物分子可匹配性, 分子印迹聚合物羧基残留基与底物分子的离子键和模板印迹聚合物空穴的疏水性作用^[10], 决定着印迹聚合物的分子识别行为。虽然萘普生分子结构的萘环与 MIP 的位点之间存在疏水作用, 但疏水作用比模板分子与 MIP 位点之间的要弱, 相互间又缺乏静电作用, 因而 Propr-MIP 与萘普生分子之间的作用较弱。

3 结 论

以甲醇为致孔剂, 甲基丙烯酸甲酯为功能单体, TMP 为交联剂, 按模板分子、功能单体、交联剂三者物质的量比为 1: 4: 4, 合成出的 Propr-

MIP 对模板分子有很好地结合特性。Scatchard 分析结果表明, Propr-MIP 存在两种识别位点, 高吸附位点的离解常数 K_{d1} 和最大表观结合量 Q_{max1} 分别是 $1.37 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ 和 $25.72 \mu\text{mol/g}$; 低吸附位点的离解常数 (K_{d2}) 和最大表观结合量 Q_{max2} 分别是 $9.50 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$ 和 $69.06 \mu\text{mol/g}$ 。对结构相似的一些药物如萘普生、噻吗洛尔、美托洛尔, 以及盐酸氯丙嗪、盐酸氢氯噻嗪, Propr-MIP 具有很好的分子识别性。研究结果还说明, 与文献上使用的分配系数 (K) 评价 MIP 的结合性相比, 本文首次提出的参数——有效分配系数 (K') 则更好地反映 MIP 的这一性能。

参考文献:

- [1] 刘学良, 刘莺, 王俊德, 等. 分子烙印技术的应用与最新进展 [J]. 分析化学, 2002, 30: 1260-1266.
- [2] Andersson L I. Molecular imprinting: developments and applications in the analytical chemistry field [J]. J Chromatogr B, 2000, 745: 3-13.
- [3] Andersson L I. Application of molecular imprinting to the development of aqueous buffer and organic solvent based radioligand binding assays for (s) - propranolol [J]. Anal Chem, 1996, 68: 111-117.
- [4] Martin P, Wilson I, Morgan D E, et al. Evaluation of a molecular-imprinted polymer for use in the solid phase extraction of propranolol from biological fluids [J]. Analytical Communication, 1997, 34: 45-47.
- [5] Schweitz L. Molecularly imprinted polymer coatings for open-tubular capillary electrochromatography prepared by surface initiation [J]. Anal Chem, 2002, 74: 1192-1196.
- [6] Aboul-Enen H Y, Sun X X. A novel ion selective PVC membrane electrode for determination of propranolol in pharmaceutical formulation [J]. Analysis, 2000, 28: 855-858.
- [7] Caro E, Marce R M, Cormack P A G, et al. Synthesis and application of an oxytetracycline imprinted polymer for the solid-phase extraction of tetracycline antibiotics [J]. Anal Chim Acta, 2005, 552: 81-86.
- [8] Cai W, Gupta R B. Molecularly-imprinted polymers selective for tetracycline binding [J]. Separation and Purification Technology, 2004, 35: 215-221.
- [9] Batra D, Shea K J. Combinatorial methods in molecular imprinting [J]. Current Opinion in Chemical Biology, 2003, 3: 434-442.
- [10] Haupt K, Dzgoev A, Mosbach K. Assay system for herbicide 2, 4 dichlorophenoxyacetic acid using a molecularly imprinted polymer as an artificial recognition element [J]. Anal Chem, 1998, 70: 628-631.