

乙醇/磷酸氢二钾双水相体系萃取水样中萘普生和尼莫地平的研究

陶雅亭, 饶桂维, 方应国

浙江树人大学生物与环境工程学院, 浙江 杭州
Email: 1462255747@qq.com, xiankelaifeng@163.com

收稿日期: 2021年6月5日; 录用日期: 2021年7月5日; 发布日期: 2021年7月14日

摘要

建立乙醇/磷酸氢二钾双水相萃取-高效液相色谱法测定水样中萘普生和尼莫地平的分析方法, 考察了不同的超声时间、超声功率、 KH_2PO_4 质量分数和乙醇质量分数对萃取率的影响, 通过响应曲面试验设计进一步优化确定最佳萃取条件, 结果得到乙醇/磷酸氢二钾双水相体系萃取水样中萘普生和尼莫地平的最佳条件为: 在超声功率200 W, 离心转速5000 r/min, 离心10 min时间下, 乙醇质量分数为39%, KH_2PO_4 质量分数为18%, 超声时间15 min, 萘普生的萃取率可达94.73%, 尼莫地平的萃取率可达88.57%。该方法简便、快速、准确, 能满足萘普生和尼莫地平的萃取要求。

关键词

萘普生, 尼莫地平, 双水相体系, 超声波辅助, 萃取, 高效液相色谱

Study on Extraction of Naproxen and Nimodipine from Water Sample by Ethanol/Dipotassium Hydrogen Phosphate Dual-Aqueous Phase System

Yating Tao, Guiwei Rao, Yingguo Fang

School of Biology and Environmental Engineering, Zhejiang Shuren University, Hangzhou Zhejiang
Email: 1462255747@qq.com, xiankelaifeng@163.com

Received: Jun. 5th, 2021; accepted: Jul. 5th, 2021; published: Jul. 14th, 2021

文章引用: 陶雅亭, 饶桂维, 方应国. 乙醇/磷酸氢二钾双水相体系萃取水样中萘普生和尼莫地平的研究[J]. 水污染及处理, 2021, 9(3): 113-124. DOI: 10.12677/wpt.2021.93014

Abstract

Establishing an ethanol/dipotassium hydrogen phosphate dual-aqueous phase system to extraction—high-efficiency liquid chromatography determines the Naproxen and Nimodipine in water samples' analytical method. The effects of different ultrasonic times, ultrasonic power, KH₂PO₄ mass fraction and ethanol mass fraction on the extraction efficiency were investigated. The optimal extraction conditions were further optimized by response surface test design. The results showed that the best conditions of ethanol/dipotassium hydrogen phosphate dual-aqueous phase system to extraction the Naproxen and Nimodipine in water samples is: Under the ultrasonic power of 200 W, centrifugation speed of 5000 r/min, centrifugation time of 10 min, mass fraction of ethanol is 39%, mass fraction of KH₂PO₄ is 18%, ultrasonic time of 15 min, the extraction rate of Naproxen and Nimodipine can reach 94.73% and 88.57%. The method is simple, fast and accurate, and can meet the extraction requirements of naproxen and nimodipine.

Keywords

Naproxen, Nimodipine, Dual-Aqueous Phase System, Ultrasonic Assistance, Extraction, High-Efficiency Liquid Chromatography

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来, 药品和个人护理品(PPCPs)在水环境中被频繁检出, 已经引起了普遍的关注[1]。水体中的 PPCPs 主要来源于过期药物的排放和人畜的排泄物[2]。查阅资料显示, 2000~2004 年间, 美国用于治疗的药品销量就增加了 62%。随着社会的发展和人口老龄化严重, PPCPs 的使用量也越来越多[3], 而萘普生和尼莫地平平均属于药品和个人护理品。萘普生(naproxen, NPX)是一种常用的非甾体抗菌药, 在医学中广泛被应用于抗炎、解热以及镇痛。但有研究发现, 萘普生容易在水体中积聚, 且长期摄入萘普生会引发心脏病、痛风病, 甚至对肺部产生毒性效应[4] [5]。尼莫地平(nimodipine, NMDP)是一种双氢吡啶类钙拮抗剂, 在医学中广泛被应用于扩张脑血管、改善神经元和阻止癌细胞扩散等作用, 且长期摄入尼莫地平会使脑水肿、颅内顶压增高, 甚至引起肝功能受损和胃肠道出血[6] [7]。

双水相萃取技术(ATPS)是一种新型液/液萃取分离技术, 具有易于放大、可连续化操作、易集成技术、富集效果好、回收率高等优点[8]。有研究显示, 双水相体系已经成功的应用到金属离子[9]、部分抗生素[10] (阿莫西林、金霉素、伊诺沙星等)的萃取和分离中, 且效果较好。但目前国内外, 几乎没有关于萘普生和尼莫地平的双水相系统萃取的报道, 所以本实验根据在双水相体系形成的两相中分配系数的不同, 被提取到有机物含量较高的上相, 萃取、净化和浓缩的同时完成极大地提高萃取效率。

超声具有操作简单、传质效率较高、便与其他技术联用、清洁且卫生等优点[11], 所以使其应用范围广泛、被使用的频率高。但是超声波单独使用时, 处理速度较慢[12]、能量消耗较大且成本较高, 所以常与其他技术联用(例如氧化技术、光催化技术)。因此, 本研究采用响应面优化超声波辅助双水相体系形成正向的协同效应来萃取萘普生和尼莫地平。

2. 材料与试剂

2.1. 材料及试剂

0.45 μm 的过滤膜, 试管架, 15 mL 离心管, 烧杯, 药匙。

萘普生(上海阿拉丁试剂有限公司); 尼莫地平(武汉三宝医药化工国际贸易有限公司); 磷酸氢二钾(上海国药集团化学试剂有限公司); 硫酸铵(汕头西陇科学股份有限公司); 磷酸二氢钠(湖州湖试化学试剂有限公司); 甲醇(色谱纯); 乙醇(分析纯); 聚乙二醇 400 (分析纯); 乙腈(分析纯); 实验用水为超纯水。

2.2. 仪器

Agilent 1100 型高效液相色谱仪、二极管阵列检测器(DAD) (美国安捷伦科技有限公司); UPWS-1-60D 型超纯水器(杭州永洁达净化科技有限公司); GL-20G-H 型台式高速冷冻离心机(上海安亭科学仪器厂); MS205DU 型电子天平(METTLER TOLEDO); KQ5200DE 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

3. 实验方法

3.1. 标准曲线绘制

称取标样 0.2 g, 加甲醇使之溶解, 并用甲醇定容至 100 mL 容量瓶中, 标记为“原始标准储备液”, 置于冰箱低温保存。然后分别移取 0.5 mL、1.25 mL、2.5 mL、3.75 mL 和 5 mL 于 10 mL 容量瓶中再用甲醇稀释定容为不同浓度的混合标准溶液。

3.2. 双水相萃取步骤

称取 1.0 g 含有萘普生和尼莫地平水样于 15 mL 离心管中, 加入适量的醇和盐, 后加超纯水至 10 g, 在室温度中, 设定的超声功率下萃取一定时间后, 放置于离心机中, 离心转速 5000 r/min 下离心 10 min 后取出静置 10 min, 双水相形成。上相经过 0.45 μm 的过滤膜过滤, 进 HPLC 测定。

3.3. 单因素试验及响应面优化试验

单因素试验: 称取萘普生和尼莫地平粉末, 研究双水相体系、超声萃取时间、超声萃取功率、磷酸氢二钾的质量分数及乙醇的质量分数对萘普生和尼莫地平萃取率的影响。响应面优化试验设计, 在单因素试验基础上, 以萘普生和尼莫地平萃取率为响应值, 超声时间、磷酸氢二钾的质量分数和乙醇的质量分数为自变量进行提取条件优化, 具体见表 1。

Table 1. Levels and factors of response surface methodologies

表 1. 响应面分析因素与水平表

因素	水平		
	-1	0	1
Extraction time/min	10	15	20
KH ₂ PO ₄ mass fraction/%	16	18	20
C ₂ H ₆ O mass fraction/%	36	40	44

3.4. 色谱条件

色谱柱: 依利特 Hyprevail Carbohydrate ES 柱柱(4.6 mm \times 250 mm, 5 μm) (大连依利特分析仪器公司); 柱温为 30°C; 流动相: 甲醇 - 水(65:35); 流速: 1.0 mL/min; 进样量: 10 μL ; 波长: 254 nm。

3.5. 萃取率计算

将之前处理好的萘普生和尼莫地平提取液,测定上相体积并进行液相色谱分析,并根据峰面积计算样品中萘普生和尼莫地平萃取的浓度,后再根据公式计算二者的萃取率[13]。采用 Excel 2010、Word 2010 进行数据处理和分析。

$$\text{萃取率}/\% = (V_t \times C_t) / M \times 100 \quad (1)$$

公式中: V_t 为上相体积, mL; C_t 为上相物质浓度, g/L; M 为加入的药品的质量, g。

4. 结果与分析

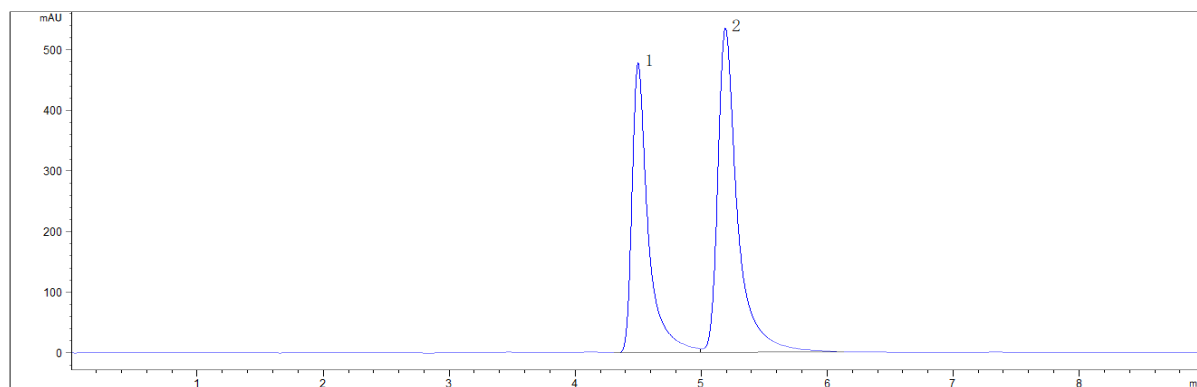
4.1. 萘普生、尼莫地平标准曲线线性关系考察

在 3.4 色谱条件下,配置相同浓度的萘普生和尼莫地平标准溶液,以浓度(mg/L)作为横坐标(X),以峰面积为纵坐标(Y)进行线性回归,回归方程及相关系数。萘普生和尼莫地平在 0~1.0 mg/L 范围内线性关系良好,线性相关系数 $r \geq 0.999$, 具有较好的灵敏度。以 3 倍信噪比(S/N)确定方法的检出限(LOD),以 10 倍信噪比(S/N)确定方法的定量限(LOQ),具体见表 2,萘普生和尼莫地平标准品的峰面积如下图 1 所示。

Table 2. Regression equations, correlation coefficients (r), LODs and LOQs

表 2. 标准曲线的线性方程、相关系数 r 、检出限及定量限

分析物	线性方程	相关系数	检出限/(mg/L)	定量限/(mg/L)
萘普生	$Y = 9909.9x + 63.231$	0.9995	0.06	0.19
尼莫地平	$Y = 11844x + 74.333$	0.9993	0.04	0.13



Peak identifications: 1-NPX; 2-NMDP

Figure 1. Standard HPLC chromatography

图 1. 标准品的 HPLC 色谱图

4.2. 不同条件对超声波辅助双水相萃取效果的影响

4.2.1. 双水相体系的选择

本研究考察了① 聚乙二醇 400 - 硫酸铵、② 乙醇 - 硫酸铵、③ 乙醇 - 磷酸二氢钠、④ 乙醇 - 磷酸氢二钾、⑤ 乙腈 - 磷酸氢二钾共 5 种双水相体系对萘普生和尼莫地平的萃取效果。

如图 2 所示,在五种双水相体系中,由 KH_2PO_4 与乙醇组成的双水相体系萃取效率最高:加入 0.5 g 萘普生和 0.5 g 尼莫地平,后加超纯水至 10 g,温度为 20℃,超声功率为 200 W,超声时间为 10 min 的

条件下, 萘普生的萃取率可达 87.02%, 尼莫地平可到达 81.31%。故本研究后续考察的是优化 KH_2PO_4 与乙醇组成的双水相体系条件对水体中萘普生和尼莫地平的萃取。

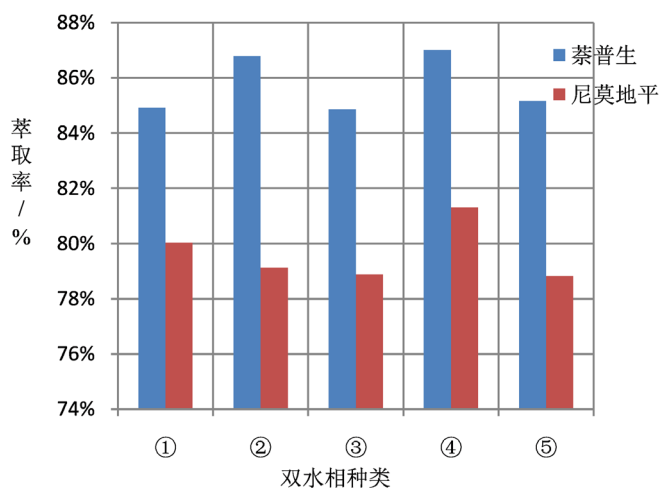


Figure 2. The effect of different extraction systems on extraction rate
图 2. 不同萃取体系对萃取率的影响

4.2.2. 超声时间

在 16% KH_2PO_4 与 36% 乙醇组成的双水相体系中, 加入 0.5 g 萘普生和 0.5 g 尼莫地平, 后加超纯水至 10 g, 温度为 20℃, 超声功率为 200 W 的条件, 选择超声时间 5~25 min, 考察时间对萃取率的影响。

由图 3 所可知, 随着时间的增加, 萘普生和尼莫地平的萃取率是逐渐上升, 在超声时间为 15 min 时, 二者萃取率达到最大值, 当超声时间过长, 将其他杂质更充分溶出, 抑制了萘普生和尼莫地平的溶出, 导致萃取率的降低。所以最佳时间为 15 min。

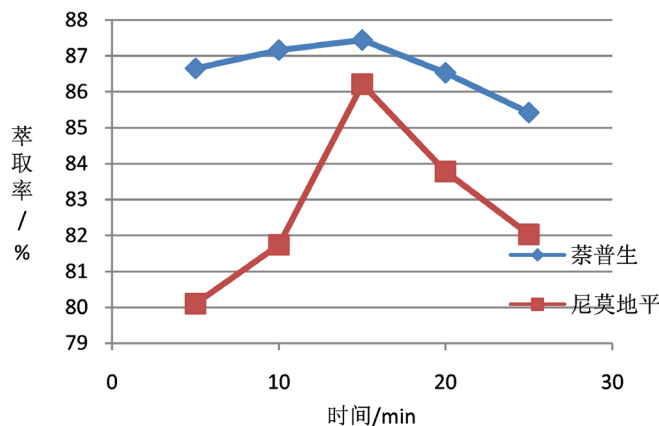


Figure 3. The effect of time on extraction rates
图 3. 时间对萃取率的影响

4.2.3. 超声功率

在 16% KH_2PO_4 与 36% 乙醇组成的双水相体系中, 加入 0.5 g 萘普生和 0.5 g 尼莫地平, 后加超纯水至 10 g, 温度为 20℃, 超声时间为 15 min 的条件下, 选择超声功率 120~200 W, 考察功率对萃取率的影响。

从图 4 看出, 随着功率的增加, 萘普生和尼莫地平的萃取率也逐渐上升, 在超声波清洗器功率最大限度时, 萘普生和尼莫地平的萃取率也达到最大值。所以最佳功率为 200 W。

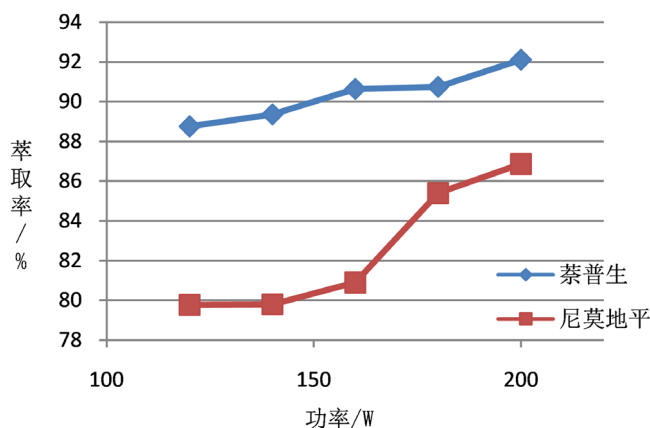


Figure 4. The effect of power on extraction rates
图 4. 功率对萃取率的影响

4.2.4. KH_2PO_4 质量分数

在温度为 20°C, 超声功率为 200 W, 超声时间为 15 min 的条件下, 选择改变 KH_2PO_4 的质量分数, 分别称取 1.2~2.0 g (即质量分数 12%~20%) 的 KH_2PO_4 与质量分数 36% 的乙醇, 0.5 g 萘普生和 0.5 g 尼莫地平构建 10.0 g 双水相体系。

如图 5 所示, 随着 KH_2PO_4 的质量分数的增加, 萘普生和尼莫地平的萃取率先是逐渐上升, 在 KH_2PO_4 的质量分数为 18% 时, 二者萃取率均达到最大值, 当 KH_2PO_4 的质量分数过高时, KH_2PO_4 析出慢慢变多, 导致萃取率的下降。所以最佳 KH_2PO_4 的质量分数为 18%。

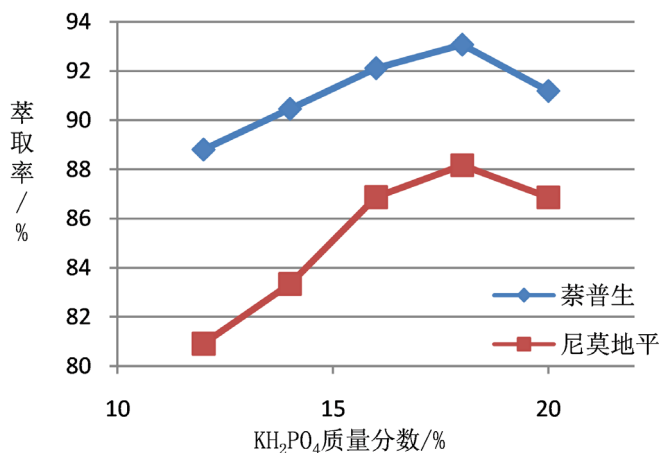


Figure 5. Effect of KH_2PO_4 mass fraction on extraction rate
图 5. KH_2PO_4 的质量分数对萃取率的影响

4.2.5. 乙醇质量分数

在温度为 20°C, 超声功率为 200 W, 超声时间为 15 min 的条件下, 选择改变乙醇的质量分数, 分别称取 3.2~4.8 g (即质量分数 32%~48%) 的乙醇与质量分数 18% 的 KH_2PO_4 , 0.5 g 萘普生和 0.5 g 尼莫地平构建 10.0 g 双水相体系。

在图6中,随着乙醇的质量分数的增加,萘普生和尼莫地平的萃取率先是逐渐上升,在乙醇的质量分数为40%时,二者萃取率均达到最大值,当乙醇的质量分数过高时,可能是下相中的萘普生和尼莫地平的质量浓度也在增加,从而抑制了二者的析出,导致萃取率的下降。所以乙醇的质量分数最佳为40%。

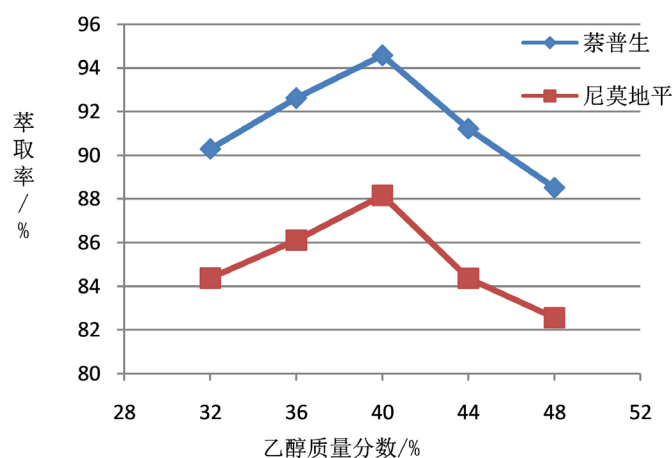


Figure 6. The effect of C_2H_6O mass fraction on extraction rate

图6. 乙醇的质量分数对萃取率的影响

4.3. 响应曲面法优化实验结果与分析

4.3.1. 模型建立

根据单因素结果,在超声功率 200 W 的条件下,选择超声时间、 KH_2PO_4 质量分数和乙醇质量分数为自变量,萃取率为因变量,采用 Desgin-Expert 8.0.6.1 软件进行 3 因素 3 水平响应曲面试验设计及结果见表 3。

Table 3. Design and the results of the response surface analysis

表 3. 响应面试验设计与结果

试验号	超声时间/min	KH_2PO_4 质量分数/%	乙醇质量分数/%	萘普生萃取率/%	尼莫地平萃取率/%
1	-1	1	0	85.01	83.83
2	0	-1	-1	88.11	85.87
3	-1	0	1	84.44	81.09
4	1	0	-1	90.1	84.80
5	0	0	0	95.23	88.17
6	0	1	1	87.70	83.05
7	0	0	0	95.20	89.32
8	0	0	0	94.98	89.15
9	0	-1	1	84.40	81.09
10	1	-1	0	85.32	79.84
11	0	0	0	97.23	89.74
12	1	0	1	89.67	81.37
13	-1	0	-1	91.74	82.77

Continued

14	0	1	-1	89.04	83.36
15	0	0	0	92.32	88.03
16	1	1	0	89.44	83.19
17	-1	-1	0	87.31	81.04

4.3.2. 萘普生响应面试验结果

1) 响应面结果及方差分析

由表 4 得, 萘普生($P = 0.0015 < 0.05$)二次回归方程模型显著, 萘普生($P = 0.7693 > 0.05$)的失拟项不显著。通过该模型的方差分析可知, A 和 B 对萘普生的萃取率的影响不显著, C 对萘普生的萃取率的影响显著。各因素对萘普生萃取率影响效应的大小依次为乙醇质量分数 > KH_2PO_4 质量分数 > 时间。

Table 4. Analysis of the variance of the secondary regression model of the influence factor of the extraction rate of NPX
表 4. 萘普生萃取率影响因子二次回归模型方差分析

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
Modle	254.59	9	28.29	12.53	0.0015
A	2.03	1	2.03	0.9	0.3746
B	4.58	1	4.58	2.03	0.1976
C	27.31	1	27.31	12.10	0.0103
AB	10.30	1	10.30	4.56	0.0700
AC	5.93	1	5.93	2.63	0.1491
BC	1.40	1	1.40	0.62	0.4562
A ²	52.27	1	52.27	23.16	0.0019
B ²	92.95	1	92.95	41.17	0.0004
C ²	37.42	1	37.42	16.57	0.0047
Residual	15.80	7	2.26		
Lack of Fit	3.55	3	1.18	0.39	0.7693
Pure Error	12.25	4	3.06		
R ²	270.39	16			

经回归模型拟合, 三因素对响应值的影响可以用以下三元二次方程表示:

$$\text{萃取率} = -472.06 - 1.00A + 37.29B + 12.20C + 0.16AB + 0.061AC + 0.074BC - 0.14A^2 - 1.17B^2 - 0.19C^2$$

2) 各因素交互作用响应面与优化验证

如图 7 所示, 萘普生萃取率的响应面的开口向下, 萃取率和双水相萃取体系中的三个因素均呈现二次抛物线关系。AB 曲面较陡, 表明时间和 KH_2PO_4 质量分数之间的相互作用最为明显; 而 AC、BC 曲面较为平缓, 表明时间和乙醇质量分数以及 KH_2PO_4 质量分数和乙醇质量分数之间的相互作用较小, 随数值的增加或减少, 响应值变化也小, 这与方差分析结果一致。该回归模型具有稳定点, 稳定点即使最大值, 采用 Desgin-Expert 软件得到萘普生萃取率的最大响应值时, 时间、 KH_2PO_4 质量分数、乙醇质量分数对应的值分别为 15.18 min、18.14%、38.82%, 萃取率最大值为 95.30%。

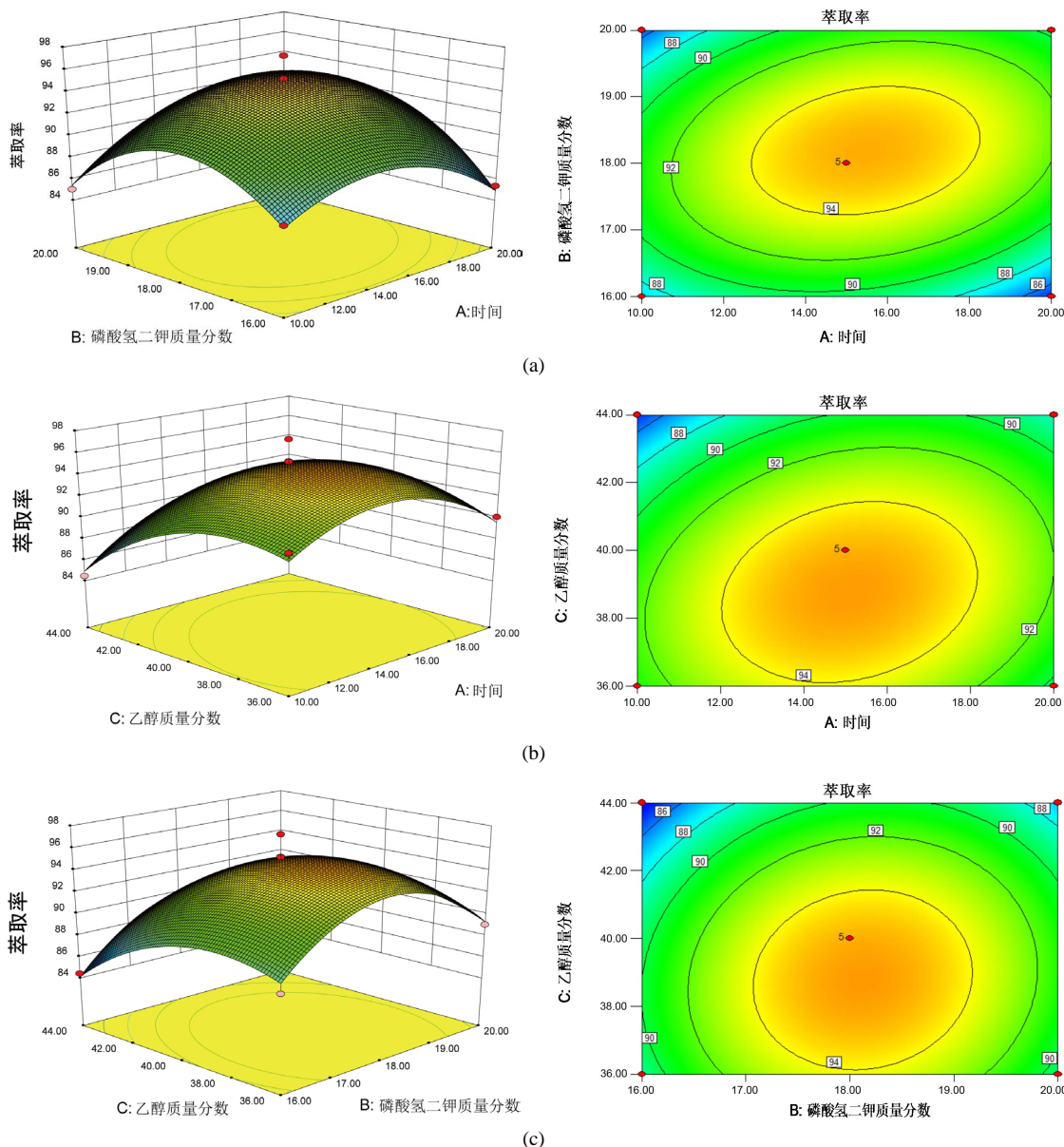


Figure 7. Interactive effects of the two factors on extraction rate of NPX. (a) Effect of ultrasonic time and KH_2PO_4 mass fraction on the extraction rate of NPX; (b) Effect of ultrasonic time and ethanol mass fraction on the extraction rate of NPX; (c) Effect of KH_2PO_4 mass fraction and ethanol mass fraction on the extraction rate of NPX

图 7. 两个萘普生萃取率因素间的交互作用图。(a) 超声波时间和 KH_2PO_4 质量分数对 NPX 萃取率的影响；(b) 超声波时间和乙醇质量分数对 NPX 萃取率的影响；(c) KH_2PO_4 质量分数和乙醇质量分数对 NPX 萃取率的影响

4.3.3. 尼莫地平响应面试验结果

1) 响应面结果及方差分析

由表 5 得, 尼莫地平 ($P = 0.0011 < 0.05$) 二次回归方程模型显著, 尼地平 ($P = 0.1010 > 0.05$) 的失拟项不显著。通过该模型的方差分析可知, *A* 和 *B* 对尼莫地平的萃取率的影响不显著, *C* 对尼莫地平的萃取率的影响显著。各因素对尼莫地平萃取率影响效应的大小依次为乙醇质量分数 > KH_2PO_4 质量分数 > 时间。

经回归模型拟合, 三因素对响应值的影响可以用以下三元二次方程表示:

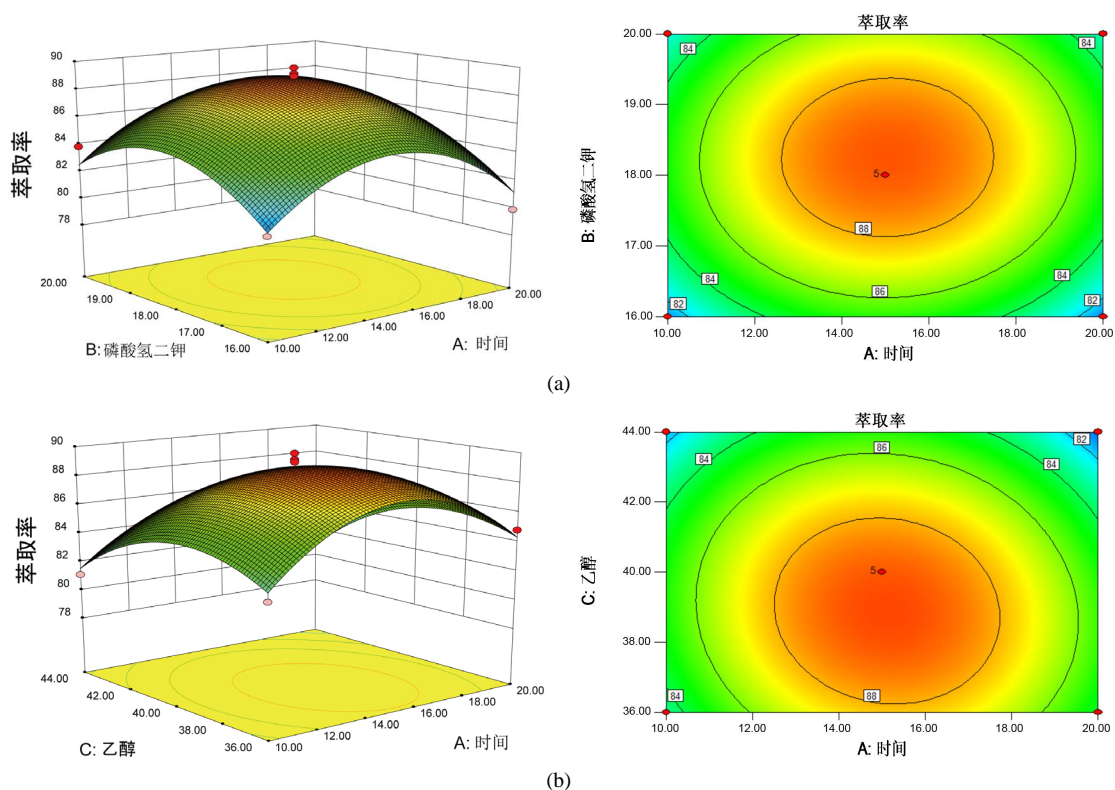
$$\text{萃取率} = -345.15 + 5.35A + 21.97B + 9.97C + 0.014AB - 0.022AC + 0.12BC - 0.16A^2 - 0.74B^2 - 0.15C^2$$

Table 5. Analysis of the variance of the secondary regression model of the influence factor of the extraction rate of NMDP
表 5. 尼莫地平萃取率影响因子二次回归模型方差分析

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
Source	Sum of squares	Df	Mean squares	F	P
Model	165.41	9	18.38	13.98	0.0011
A	0.028	1	0.028	0.021	0.8889
B	4.64	1	4.64	3.53	0.1025
C	14.31	1	14.31	10.88	0.0131
AB	0.078	1	0.078	0.060	0.8141
AC	0.77	1	0.77	0.58	0.4703
BC	3.94	1	3.94	3.00	0.1270
A ²	65.15	1	65.15	49.55	0.0002
B ²	37.23	1	37.23	28.31	0.0011
C ²	25.09	1	25.09	19.08	0.0033
Residual	9.20	7	1.31		
Lack of Fit	6.97	3	2.32	4.16	0.1010
Pure Error	2.23	4	0.56		
R ²	174.61	16			

2) 各因素交互作用响应面与优化验证

如图 8 所示，尼莫地平萃取率的响应面的开口向下，萃取率和双水相萃取体系中的三个因素均呈现



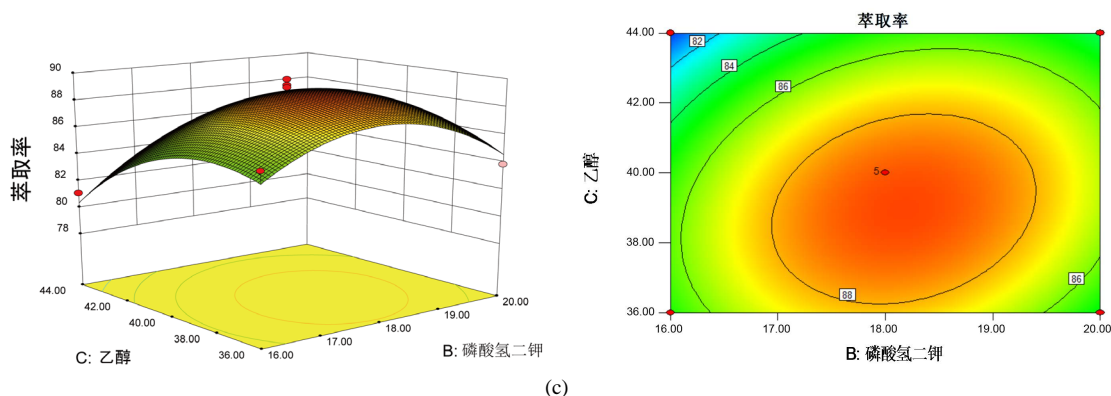


Figure 8. Interactive effects of the two factors on extraction rate of NMDP. (a) Effect of ultrasonic time and KH_2PO_4 mass fraction on the extraction rate of NMDP; (b) Effect of ultrasonic time and ethanol mass fraction on the extraction rate of NMDP

图 8. 两个尼莫地平萃取率因素间的交互作用图。(a) 超声波时间和 KH_2PO_4 质量分数对 NMDP 萃取率的影响；(b) 超声波时间和乙醇质量分数对 NMDP 萃取率的影响；(c) KH_2PO_4 质量分数和乙醇质量分数对 NMDP 萃取率的影响

二次抛物线关系。AB 曲面较陡，表明时间和 KH_2PO_4 质量分数之间的相互作用最为明显；而 AC、BC 曲面较为平缓，表明时间和乙醇质量分数以及 KH_2PO_4 质量分数和乙醇质量分数之间的相互作用较小，随数值的增加或减少，响应值变化也小，这与方差分析结果一致。该回归模型具有稳定点，稳定点即使最大值，采用 Desgin-Expert 软件得到尼莫地平萃取率的最大响应值时，时间、 KH_2PO_4 质量分数、乙醇质量分数对应的值分别为 15.11 min、18.17%、38.97%，萃取率最大值为 89.09%。

4.3.4. 最优萃取条件验证

现检测试验结果是否与真实情况一致，考虑到实际操作的便利，将萃取萘普生和尼莫地平最佳条件修正为：功率 200 W，时间 15 min， KH_2PO_4 质量分数 18%，乙醇质量分数 39%，在此条件下进行 3 次验证实验，测出萘普生的萃取率为 94.73%，尼莫地平的萃取率为 88.57%，与预测试验结果基本相符，且重复性良好。

4.4. 结论

通过双水相提取并富集环境水样中的萘普生和尼莫地平，建立了一种检测环境水样中萘普生和尼莫地平的高效液相色谱联用技术的方法。实验发现，双水相可以提取环境水样中萘普生和尼莫地平，所建立的方法绿色环保、操作简便、选择性好、灵敏度高、试剂用量少且提取率高，能够满足实际样品分析的要求。运用该方法有可能为应用于测定环境水样中的萘普生和尼莫地平提供理论科学依据。

基金项目

浙江省科技厅分析测试项目(LGC19B050010)。

参考文献

- [1] Yang, X., Flowers, R.C., Weinberg, H.S., *et al.* (2011) Occurrence and Removal of Pharmaceuticals and Personal care Products (PPCPs) in an Advanced Waste Water Reclamation Plant. *Water Research*, **45**, 5218-5228. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2011.07.026>
- [2] Termes, T.A. and Hirsch, R. (2000) Occurrence and Behavior of X-Ray Contrast Media in Sewage Facilities and the Aquatic Environment. *Environmental Science & Technology*, **34**, 2741-2748. <https://doi.org/10.1021/es991118m>
- [3] Khetan, S.K. and Collins, T.J. (2007) Human Pharmaceuticals in the Aquatic Environment. A Challenge to Green Chemistry. *Chemical Reviews*, **107**, 2319-2364. <https://doi.org/10.1021/cr020441w>

-
- [4] Domínguez, J.R., González, T., Palo, P. and Cuerda-Correa, E.M. (2011) Removal of Common Pharmaceuticals Present in Surface Waters by Amberlite XAD-7 Acrylic-Ester-Resin: Influence of pH and Presence of Other Drugs. *Desalination*, **269**, 231-238. <https://doi.org/10.1016/j.desal.2010.10.065>
- [5] Hasan, Z., Jeon, J. and Jung, S.H. (2012) Adsorptive Removal of Naproxen and Clofibric Acid from Water Using Metal-Organic Frameworks. *Journal of Hazardous Materials*, **209-210**, 151-157. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.01.005>
- [6] Boakye-Yiadom, K.O., *et al.* (2020) Solid Dispersion Systems Engineered from Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin and Water-Soluble Polymers for Enhanced Oral Bioavailability of Nimodipine. *Polymers for Advanced Technologies*, **31**, 2270-2278. <https://doi.org/10.1002/pat.4947>
- [7] 华莲, 郝桂明, 唐素芳. 高效液相色谱法测定尼莫地平及制剂中光降解产物的含量[J]. 天津药学, 2009, 21(2): 3-6.
- [8] Li, M., Yu, X.J., Zhou, C.S., *et al.* (2010) Recovery of Biological Products in Aqueous Two Phase Systems. *International Journal of Chemical Engineering and Applications*, **1**, 191-198. <https://doi.org/10.7763/IJCEA.2010.V1.33>
- [9] Liu, H., He, C., Wen, D., *et al.* (2006) Extraction of Testosterone and Epitestosterone in Human Urine Using 2-Propanol-Salt-H₂O System. *Analytica Chimica Acta*, **557**, 329-336. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2005.10.020>
- [10] 王敏, 李波, 刘超, 等. 双水相萃取-LC-MS/MS 同时测定环境水中 11 种抗生素[J]. 广州化工, 2016, 44(22): 73-77.
- [11] 贾如升, 柏玉林. 夏季投加聚合氯化铝强化混凝处理渭河水的试验研究[J]. 工业水处理, 2018, 38(8): 63-65.
- [12] Yuan, D., Li, C., Huang, Q., *et al.* (2020) Ultrasonic Degradation Effects on the Physicochemical Rheological and Antioxidant Properties of Polysaccharide from *Sargassumpallidum*. *Carbohydrate Polymers*, **239**, Article No. 116230. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116230>
- [13] 肖连冬, 王莹, 李慧星. 乙醇/磷酸氢二钾双水相体系提取洋葱黄酮工艺条件研究. 食品研究与开发, 2020, 41(8): 160-165.