



SCINOVO
LABORATORIES

创新药及体内高疑难检测药物的方法开发及案例分享

郝光涛 检测机构负责人
北京阳光德美医药科技有限公司
Beijing Scinovo Laboratories Ltd.

CONTENTS

目 录

01

前 言

02

案例分享

03

思 考

PART 01

前言



1. 前言

实验室定位：

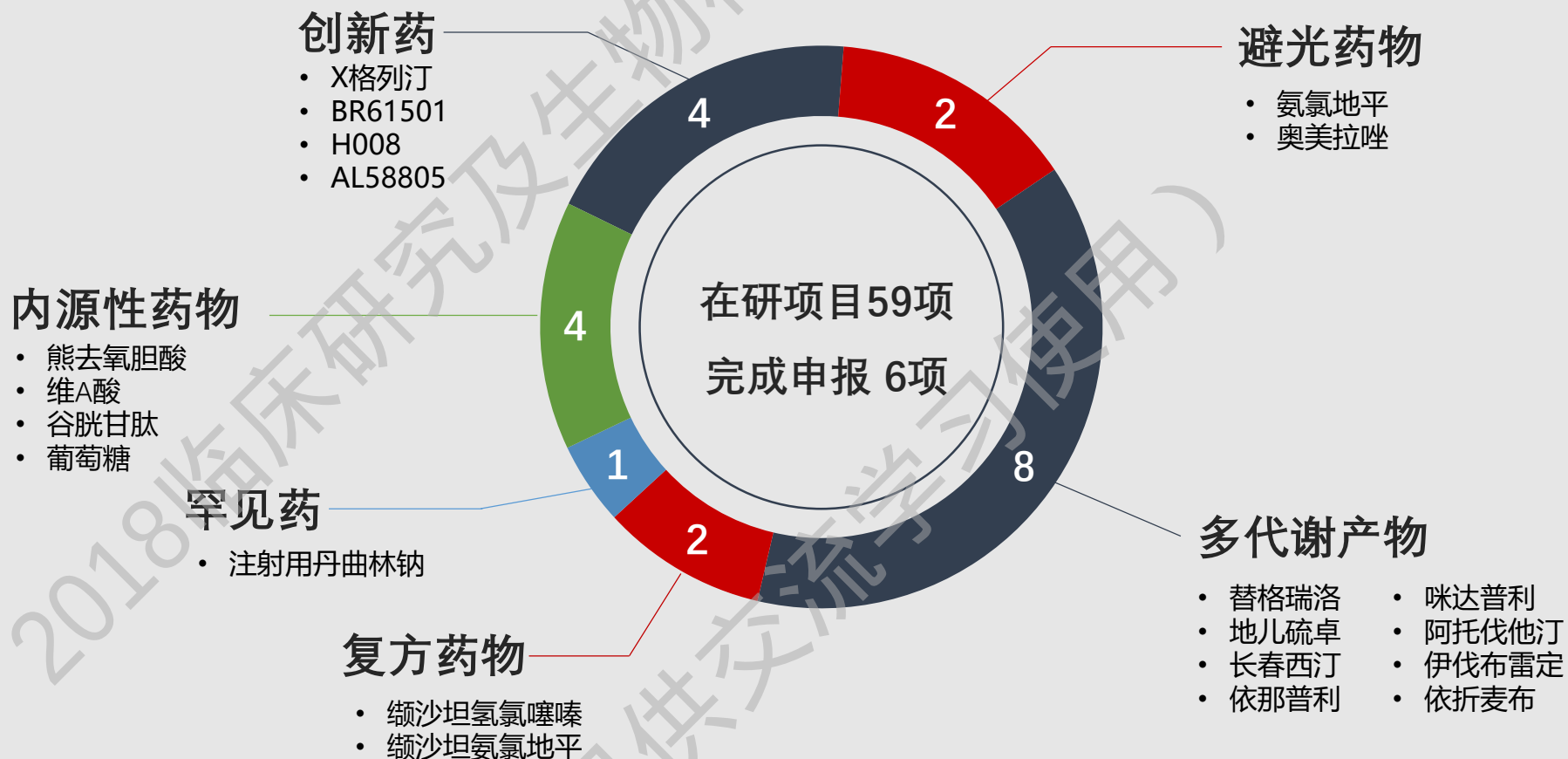
- 研究型实验室
- 具备高难度项目检测能力

客户项目定位：

- 科学规范高效

1. 前言

实验室项目运行情况:



PART 02

案例分享

2. 案例分享

01

创新药研究

02

熊去氧胆酸

03

依折麦布

04

阿托伐他汀

05

缬沙坦氢氯噻嗪

06

硝酸异山梨酯

2.1 创新药研究

创新药物
研究平台

简要介绍

药物浓度检测

代谢产物鉴定

2.1 创新药研究

简要介绍

已开展项目:

- ❑ X格列汀;
- ❑ BR61501;
- ❑ H008;
- ❑ AL58805;

可开展以下基质的药物浓度检测:

- ✓ 血浆/血清/全血;
- ✓ 尿液;
- ✓ 粪便;
- ✓ 外周血细胞;

LC-MS/MS方法验证方案设计（血浆样品/尿液样品/粪便匀浆液）：

- 标准曲线
- 选择性
- 基质效应
- 定量下限
- 精密度、准确度
- 残留
- 稀释可靠性
- 回收率
- 分析批最大容量
- 稳定性
 - 溶液稳定性
 - 融解基质短期稳定性
 - 处理后样品稳定性
 - 基质样品长期稳定性
 - 基质样品反复冻融稳定性
 - 全血稳定性（血浆样品）
 - 吸附考察（尿液样品）
 - 新鲜尿液冷藏放置稳定性（尿液样品）

■ 单次给药研究（剂量爬坡）

- X格列汀爬坡32倍，线性范围，0.500 ~ 5000 ng/mL, 10,000倍跨度；
- H008爬坡16倍，线性范围，0.0500 ~ 50.0, 50.0 ~ 5000 ng/mL, 100,000倍跨度；

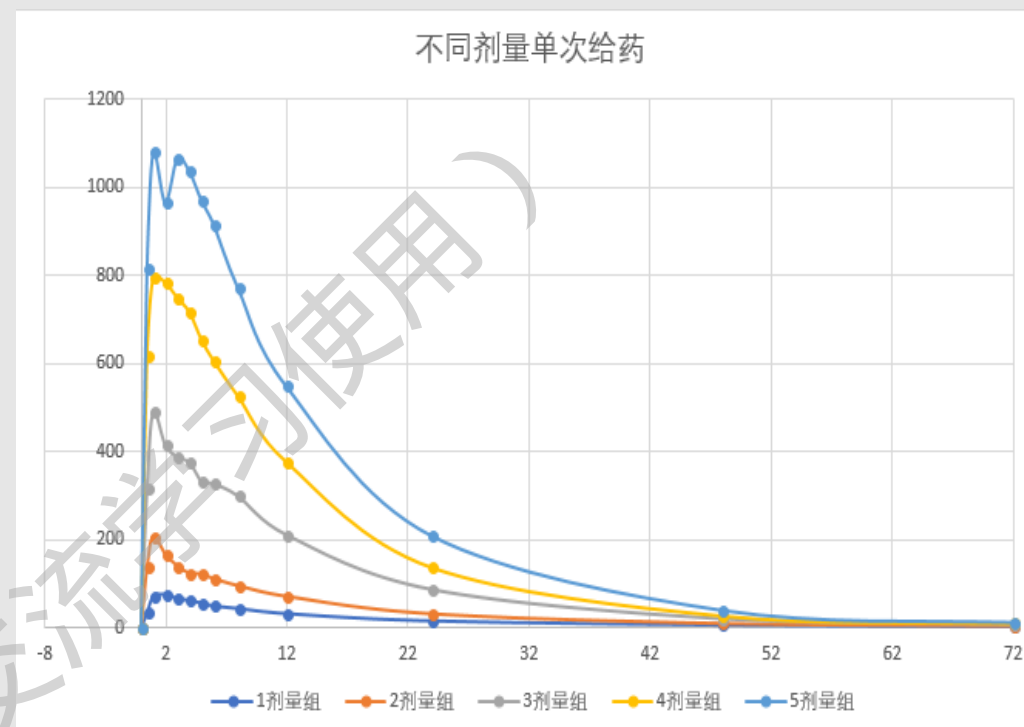
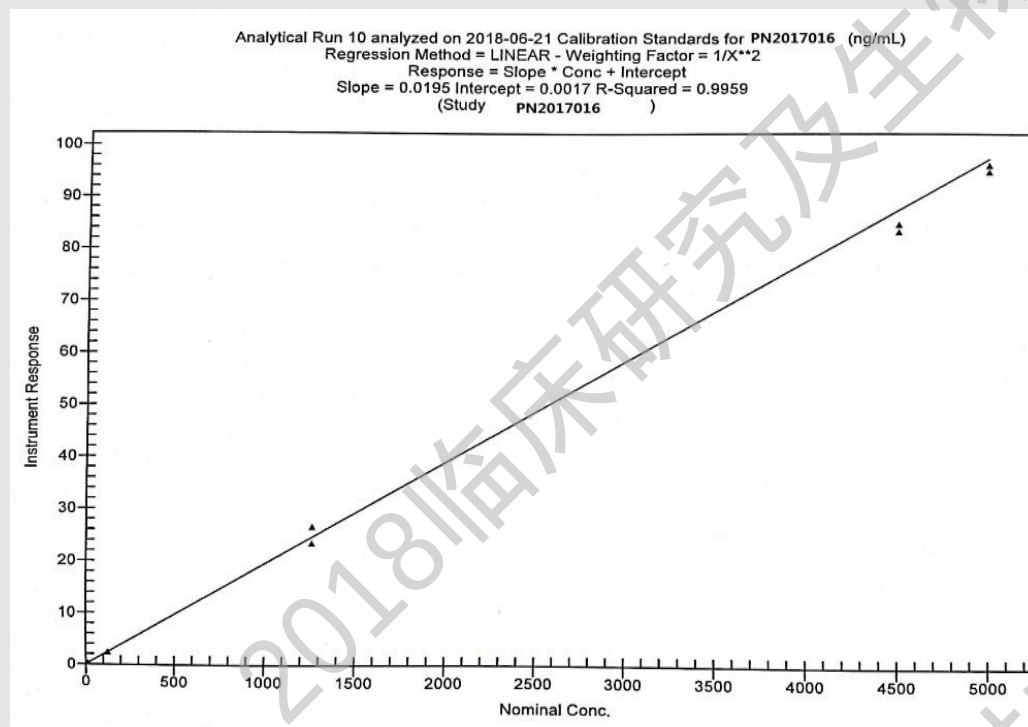
■ 多次给药研究

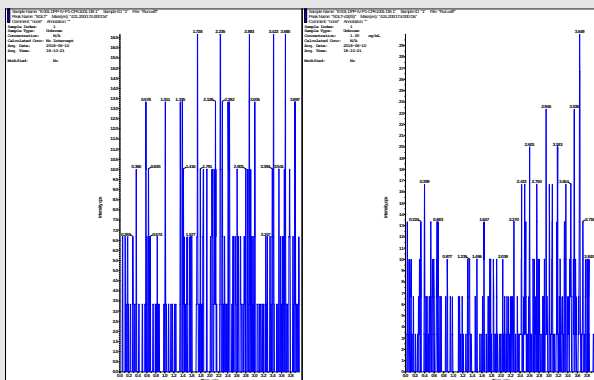
■ 阳性对照药研究

2.1 创新药研究

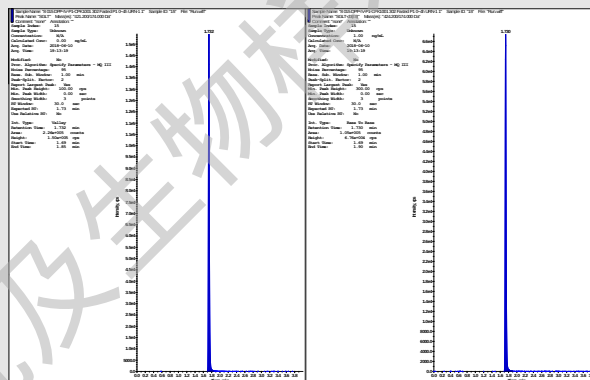
药物浓度检测

X格列汀: 0.500 ~ 5000 ng/mL (10000倍)

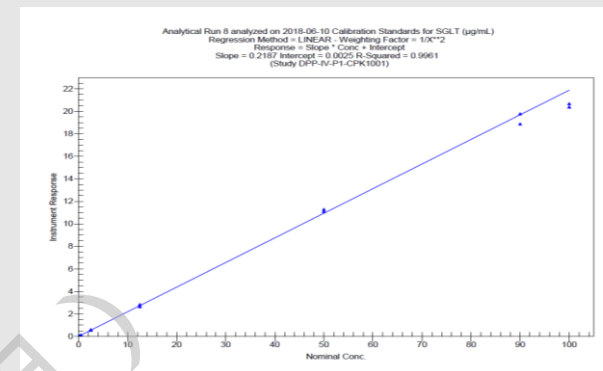




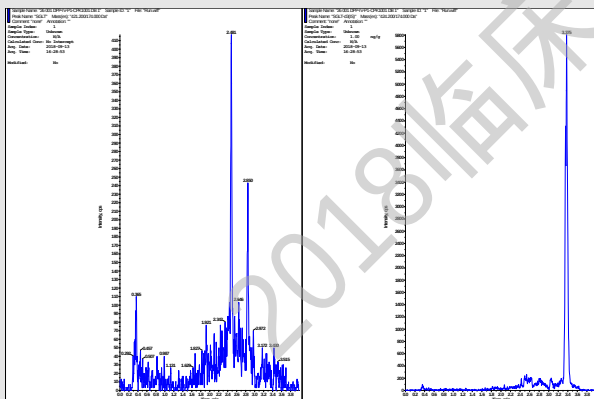
尿液空白样品



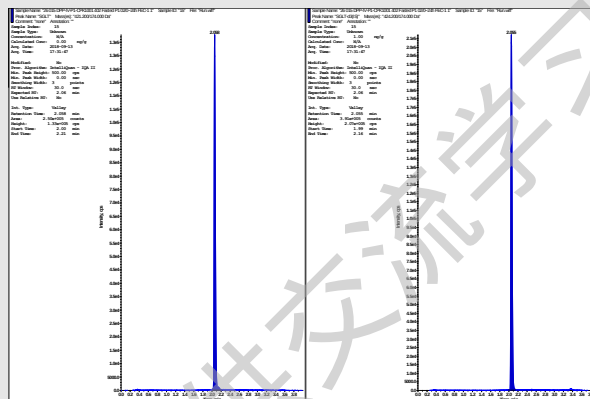
受试者尿液样品



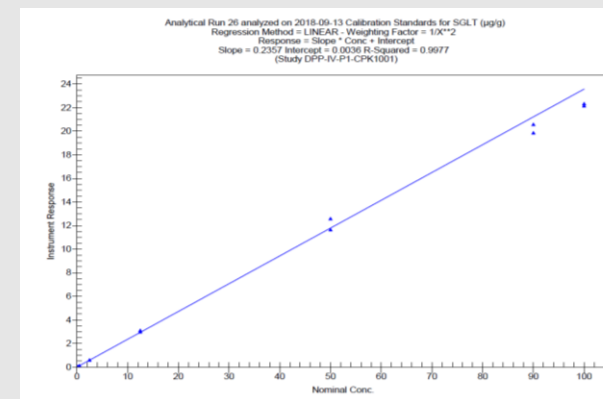
标准曲线（尿液）



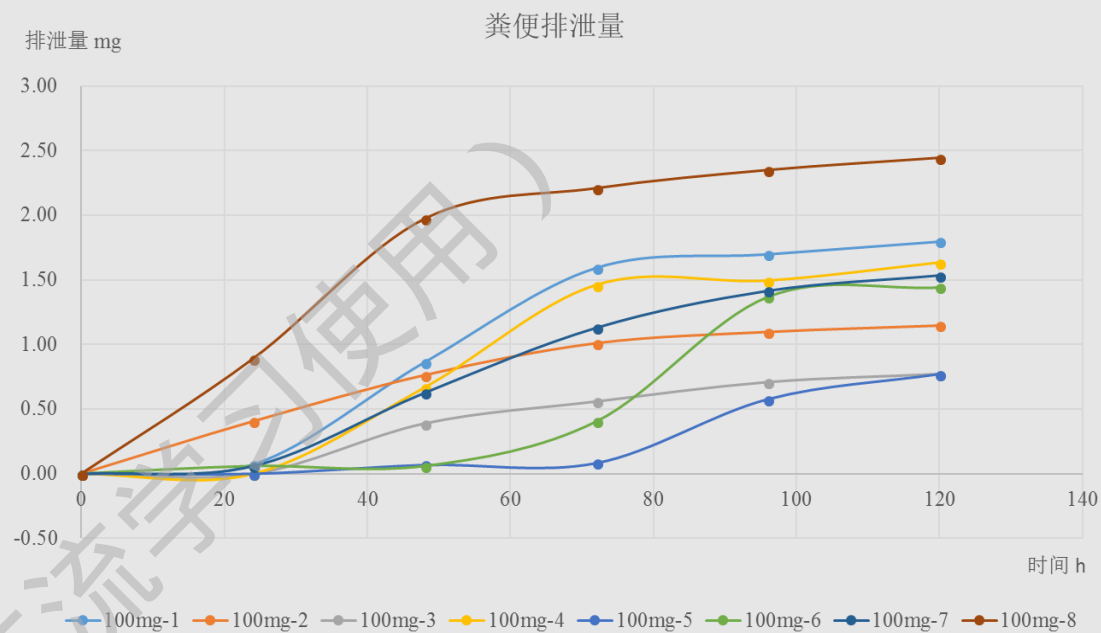
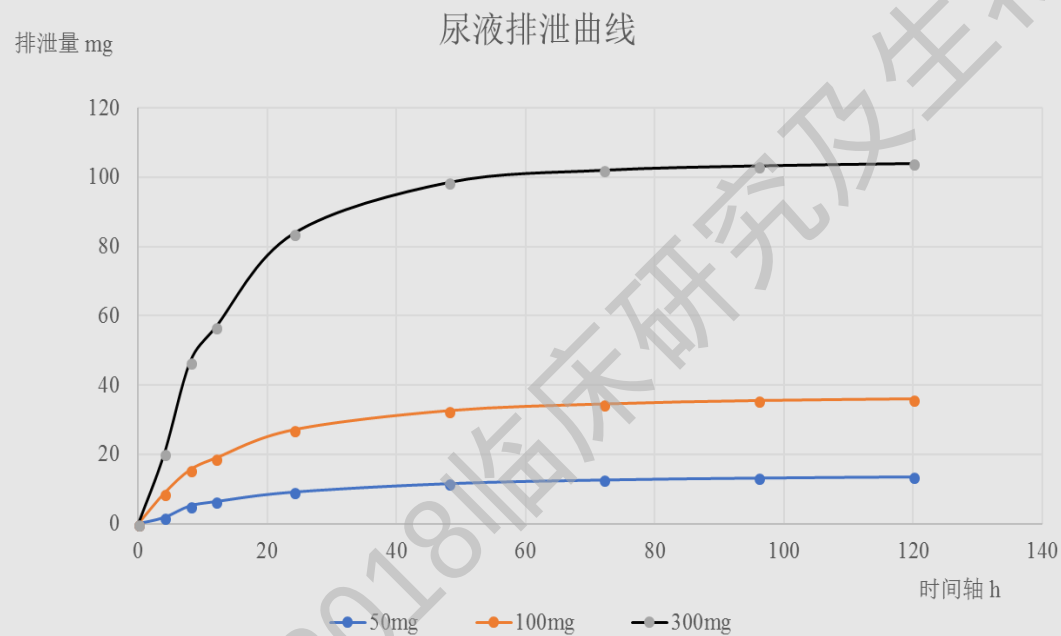
粪便空白样品



受试者粪便样品



标准曲线（粪便）



2.1 创新药研究

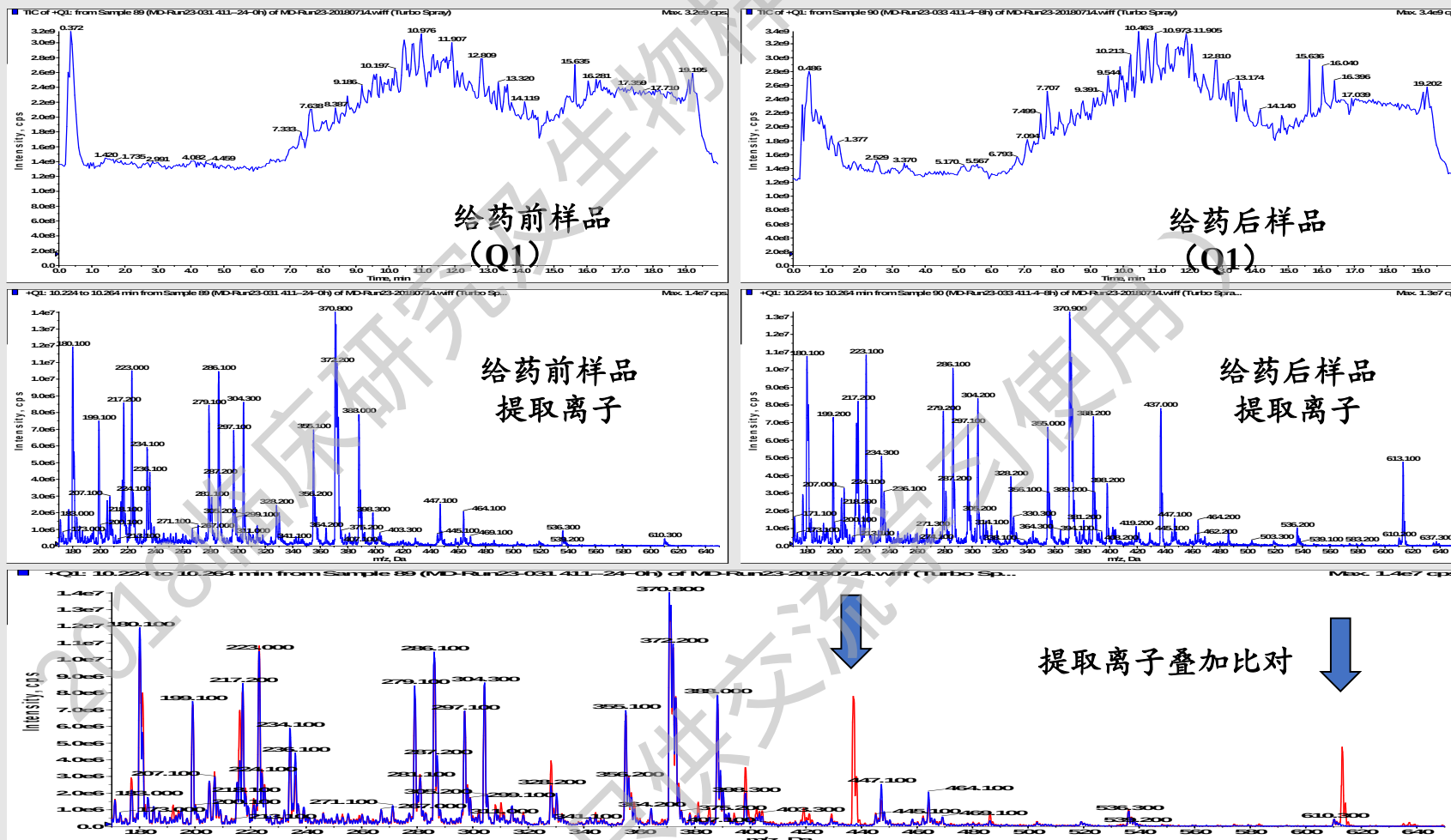
代谢产物鉴定

- ➡ Q1扫描找差异
- ➡ MRM (母离子→母离子) 扫描确定差异, 确定差异出现的时间
- ➡ Product full Scan 扫描子离子
- ➡ MRM (母离子→子离子) 验证差异
- ➡ 使用通过验证的离子对归属化合物碎裂历程
- ➡ 在AB合作实验室使用TOF扫描碎裂的精确质量数以证实归属

2.1 创新药研究

代谢产物鉴定

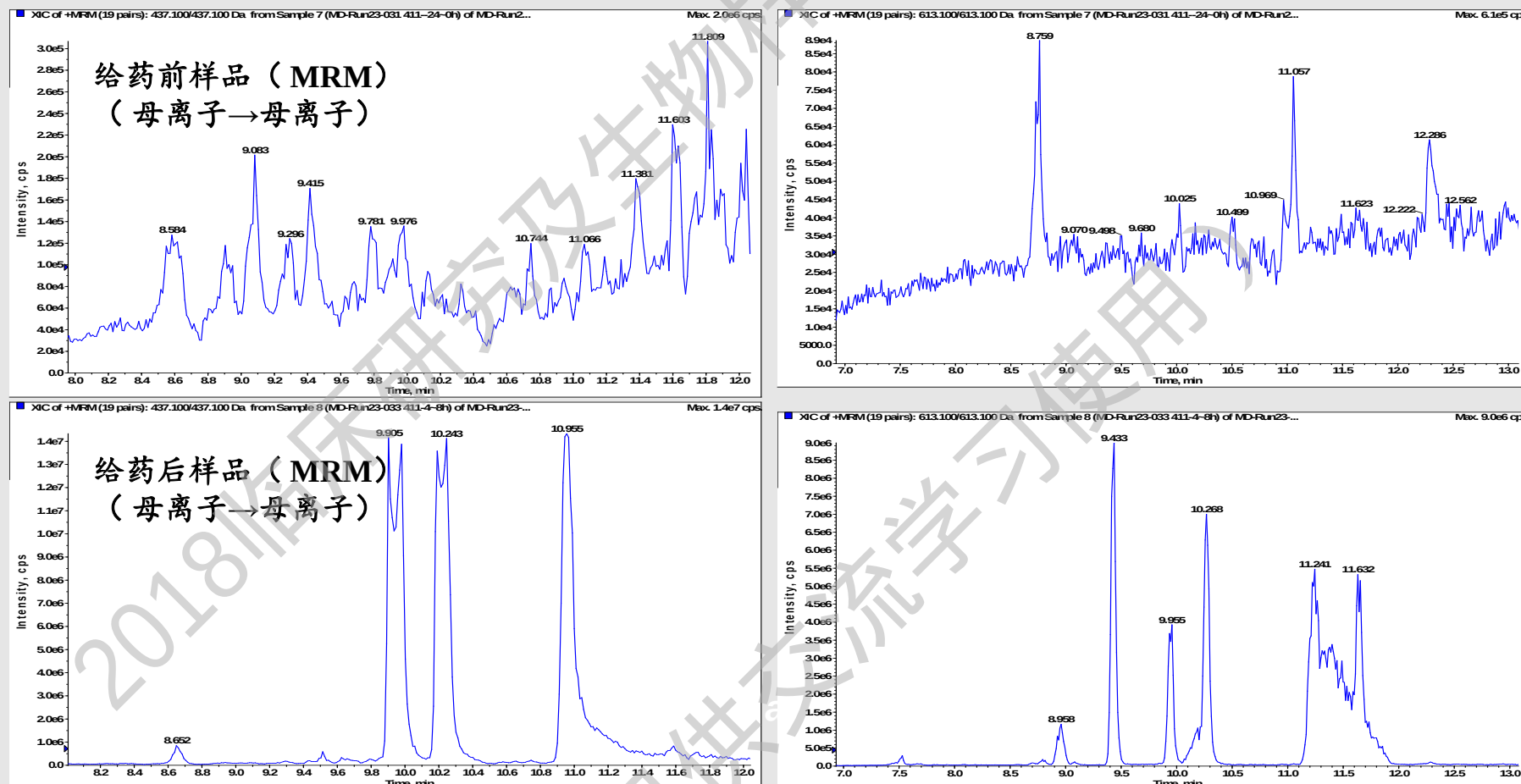
① Q1模式扫描给药前和给药后的基质样品，对比二者差异：



2.1 创新药研究

代谢产物鉴定

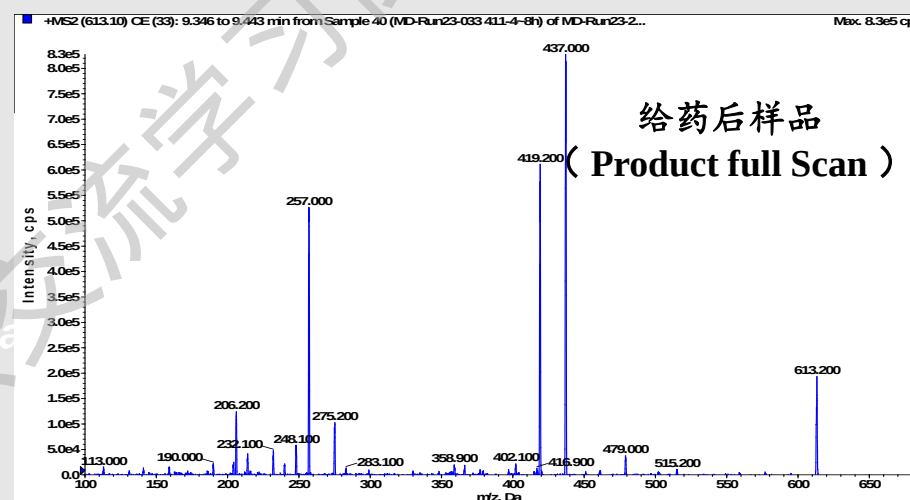
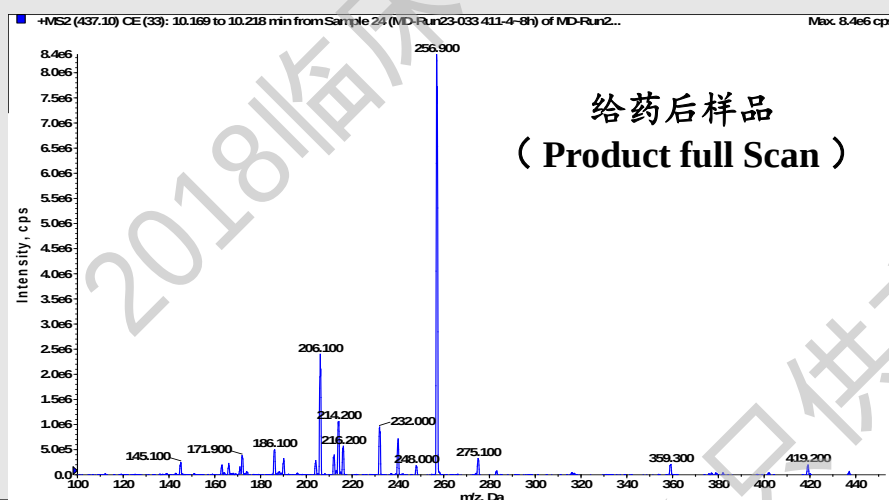
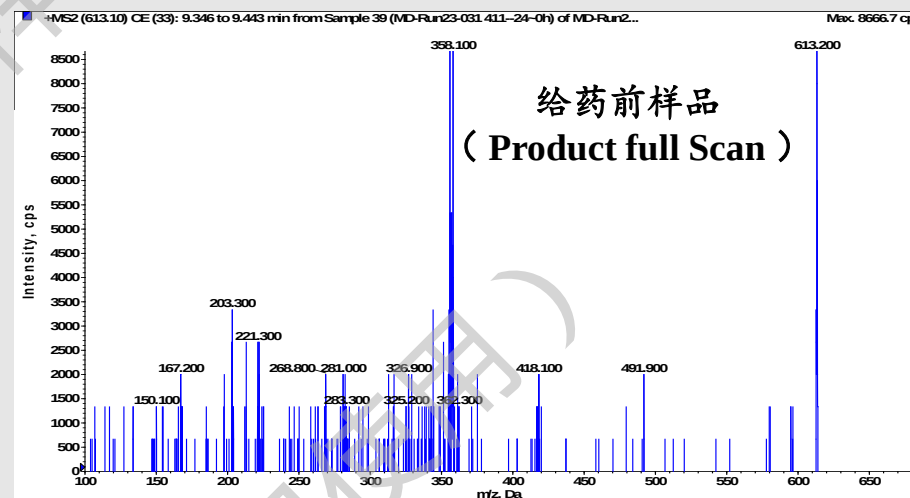
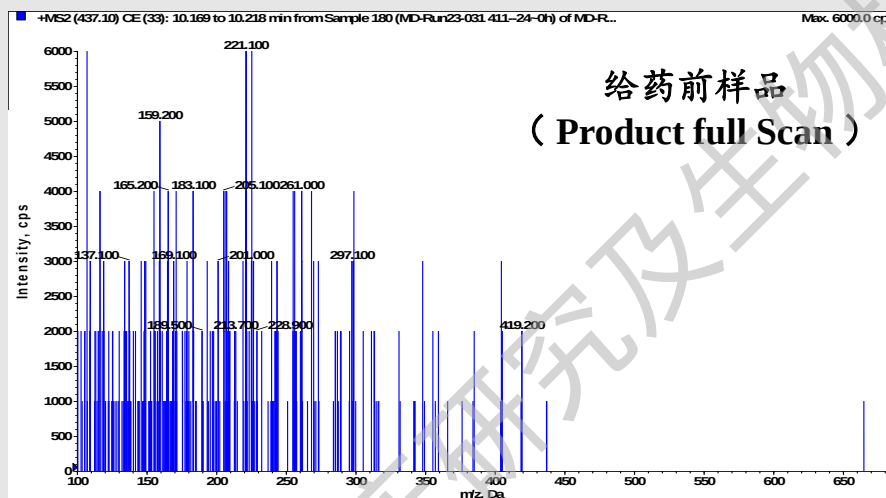
② MRM (母离子→母离子) 扫描确定差异, 确定差异出现的时间:



2.1 创新药研究

代谢产物鉴定

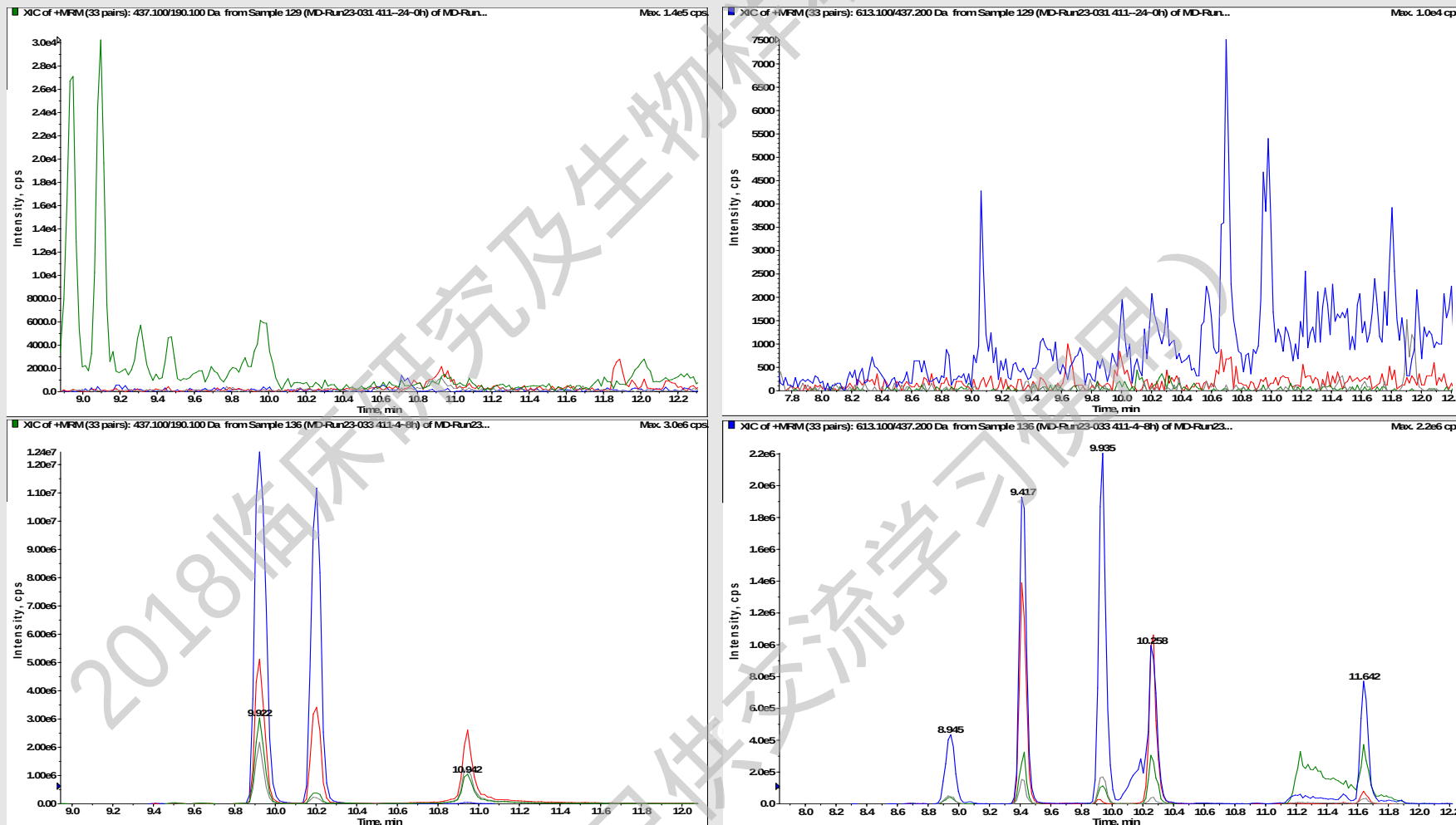
③ 结合临床前资料，用Product full Scan 扫描差异化合物的二级碎片离子：



2.1 创新药研究

代谢产物鉴定

④ MRM (母离子→子离子) 验证差异:



前期利用三重串联四极杆质谱对样品进行的Q1全扫，针对性地进行可能的目标分子离子峰进行Product扫描，最后用MRM模式进行确认，根据这些分析结果进行了代谢产物推断和质谱碎片的归属随后利用高分辨质谱对前期扫描的结果再进一步确认，通过精确质量数来确认之前所推测的代谢产物以及二级碎片归属。

通过上述手段在所选的样本中，找到可能的代谢物（同分异构）M1 3个、M2 4个、M3 2个和M4 2个。

对代谢产物的结构鉴定还需要结合核磁共振等分析手段来确认。

- 👍 **高效、及时**提供各阶段性数据，为后续试验设计提供保障
- 👍 **复杂基质**的方法建立及样品分析
- 👍 可提供代谢产物**鉴定**
- 👍 **所有基质**的ISR结果均满足接受标准

2. 案例分享

01

创新药研究

02

熊去氧胆酸

03

依折麦布

04

阿托伐他汀

05

缬沙坦氢氯噻嗪

06

硝酸异山梨酯

2.2 熊去氧胆酸

内源性化合物生物 样品分析方法开发

背景介绍

- 检测要求和技术难点

方法开发

- 思路设计

方法验证

- 设计、验证结果

检测应用

- 生物样本的分析结果

2.2 熊去氧胆酸

背景介绍

确定待测物

Analytes to measure: Unconjugated Ursodiol and total Ursodiol (unconjugated plus glycine and taurine-conjugated) in plasma.

For both the fasting and the fed studies, please measure baseline ursodiol levels at -48, -42, -36, -30, -24, -18, -12, -6, and 0 hours before dosing. For the fed study only, a standard breakfast should be administered to the subjects 30 minutes prior to the -48, -24 and 0 hour sample collection time points. If the baseline is stable, you may choose to do baseline correction for 24 hours rather than 48 hours. Subjects should continue to receive standard meals at regular intervals post-dose. The mean of the pre-dose ursodiol levels should be used for the baseline adjustment of the post-dose levels. Baseline concentrations should be determined for each dosing period, and baseline corrections should be period specific. If a negative plasma concentration value results after baseline correction, this should be set to 0 prior to calculating the baseline-corrected AUC.

Bioequivalence based on (90% CI): Baseline corrected and uncorrected (i) unconjugated ursodiol and (ii) total (conjugated and unconjugated) ursodiol.

熊去氧胆酸及其结合态代谢产物的检测难点

空白基质的获取：

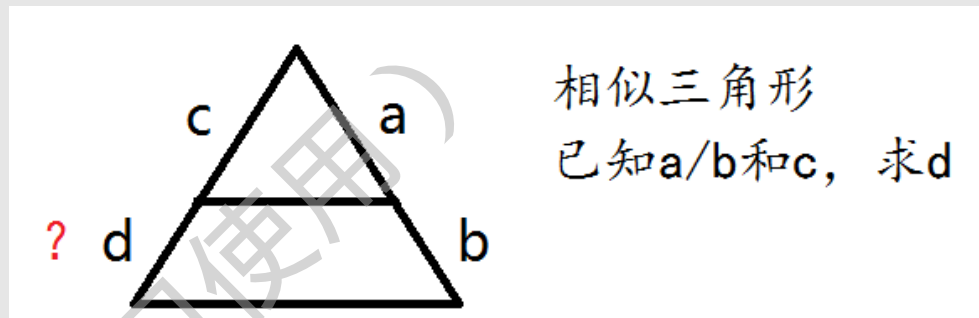
- **真实基质：**含内源性物质（熊去氧胆酸约占人体胆汁酸的3%），且个体间基线浓度水平不一致，个体自身浓度水平由于体内调节而存在波动；
- **剥离基质：**从真实基质中将内源性物质去除后的基质（熊去氧胆酸无法通过光照、升温、空气暴露等方法予以去除）；
- **替代基质：**由于基质成份、酶系统等构成与真实基质存在较大差异，会导致基质效应、回收率、稳定性、溶解性、特异性不佳等诸多问题；

熊去氧胆酸及其结合态代谢产物的检测难点解决思路

- 使用真实基质，同时规避内源性干扰；
- 引入——替代分析物法；
- 向加入真实基质中加入稳定同位素标记的物质(即替代分析物，基质中不存在的)，用它建立校准曲线，然后通过稳定同位素标记的物质与待测物存在着恒定的比例关系，回算待测物浓度。

熊去氧胆酸及其结合态代谢产物的检测难点解决思路

1. 假设b、d为待测物，a、c为替代分析物；
2. 替代分析物（稳定同位素标记的物质）与待测物存在着恒定的比例关系，好比下图中的a/b；
3. c可通过仪器获得，从而计算d；



- ✓ 其他内源性物质（可离子化，能实现色谱分离）也可以参照这一解决思路，进行定量分析；
- ✓ 如在研项目：葡萄糖，维生素D的活性代谢产物等；

替代分析物方法难点

- ✓ 由于替代分析物的外源性属性，采用替代分析物方法可能产生误导性的稳定性数据；
- ✓ 我们对待测物和替代分析物均验证其稳定性，替代分析物采用常规方法，而待测物采用加标回收率评价其稳定性，有效的解决的文中提出的缺陷。

2.2 熊去氧胆酸

方法验证

LC-MS/MS方法验证方案设计:

□ 响应因子

□ 标准曲线

□ 精密度、准确度

□ 选择性

□ 残留效应

□ 稀释效应

□ 基质效应

□ 分析批最大容量

□ 提取回收率

□ 稳定性

LC-MS/MS方法验证方案设计：

- **熊去氧胆酸及其结合态代谢产物的稳定性：**需同时分装真实基质和真实基质加入待测物的质控样本，通过扣除真实基质的本底值，获取稳定性考察数据。
- **响应因子：**测试前，测试结束后均应获取响应因子，并且前后两次测试响应因子需相同。
- **稀释可靠性：**需要注意待测物稀释过程的折算问题。

2.2 熊去氧胆酸

检测应用

- 👍 方法操作简单：50 μ L样品沉淀蛋白
- 👍 选择性好，无干扰
- 👍 方法重现性、耐受性好
- 👍 UDCA、GDCA和TDCA ISR均符合要求

2. 案例分享

01

创新药研究

04

阿托伐他汀

02

熊去氧胆酸

05

缬沙坦氢氯噻嗪

03

依折麦布

06

硝酸异山梨酯

2.3 依折麦布

LC-MSMS测定人血
浆中游离依折麦布和
总的依折麦布的浓度

背景介绍

- 作用机制、体内代谢

方法开发

- 思路设计

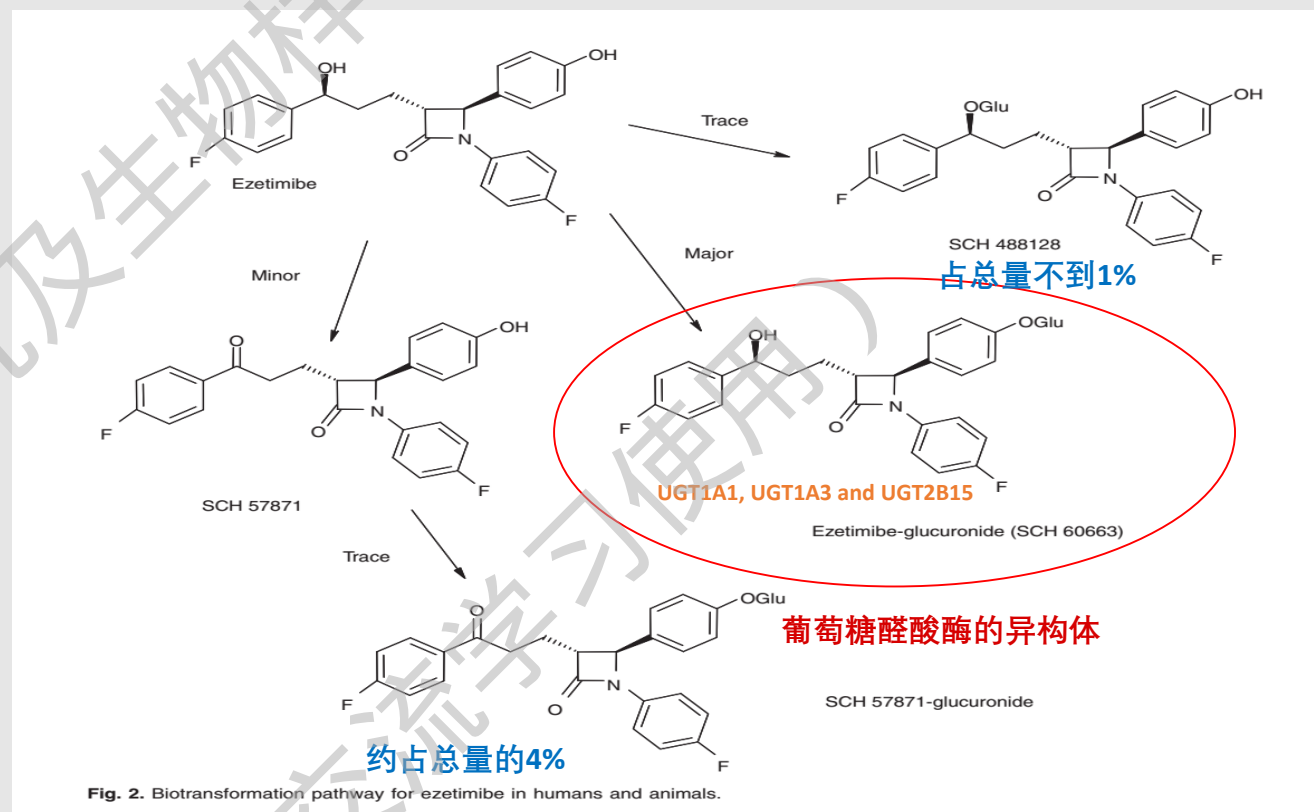
方法验证

- 设计、验证结果

检测应用

- 生物样本的分析结果

依折麦布体内代谢途径



摘自Teddy Kosoglou, Paul Statkevich, Amy O. Johnson-Levonas, John F. Paolini, Clin Pharmacokinet 2005; 44 (5): 467-494

确定检测的待测物

Analytes to measure: Ezetimibe (unconjugated) and total ezetimibe (ezetimibe + ezetimibe glucuronide) in plasma

Bioequivalence based on (90% CI): Ezetimibe (unconjugated) and total ezetimibe (ezetimibe + ezetimibe glucuronide).

总的依折麦布 = 游离的依折麦布 + 酚位的葡萄糖醛酸结合物 + -OH位的葡萄糖醛酸结合?

- 葡萄糖醛酸转移酶基因的多态性 (UGT1A1, UGT1A3 和 UGT2B15)
- -OH位的葡萄糖醛酸结合代谢物占总量不到1%，LLOQ需要定到几pg，是否有必要花费大量的时间去开发这个方法？

基于灵敏度和葡萄糖醛酸转移酶的多态性，水解结合代谢物，间接测定依折麦布可行性与准确性会更好。

LC-MS/MS方法难点

游离的依折麦布测定:

- 未知样品里的浓度不高, LLOQ是否能做到 0.1ng/mL
- 结合代谢物对依折麦布在检测时是否存在干扰
- 在采血和样本处理过程中, 结合代谢物是否会向依折麦布转变

总的依折麦布测定:

- 水解酶的选择
- 如何确定葡萄糖醛酸结合代谢物是否完全水解
- 如何把握方法验证的科学性

LC-MS/MS方法验证方案设计

- ☐ 标准曲线
- ☐ 精密度、准确度
- ☐ 选择性
- ☐ 基质效应
- ☐ 残留
- ☐ 稀释可靠性
- ☐ 分析批最大容量
- ☐ 国内外基质交叉验证
- ☒ 人员仪器间的交叉验证
- ☐ 提取回收率
- ☒ 代谢物水解率
- ☐ 稳定性

LC-MS/MS方法验证方案设计

➤ **游离的依折麦布方法稳定性:**

- 质控样本里添加10倍量的酚位葡萄糖醛酸结合代谢物，模拟实际样本（原型和代谢物的混合物），通过只含依折麦布的标准曲线来定量质控样本，考察稳定性。

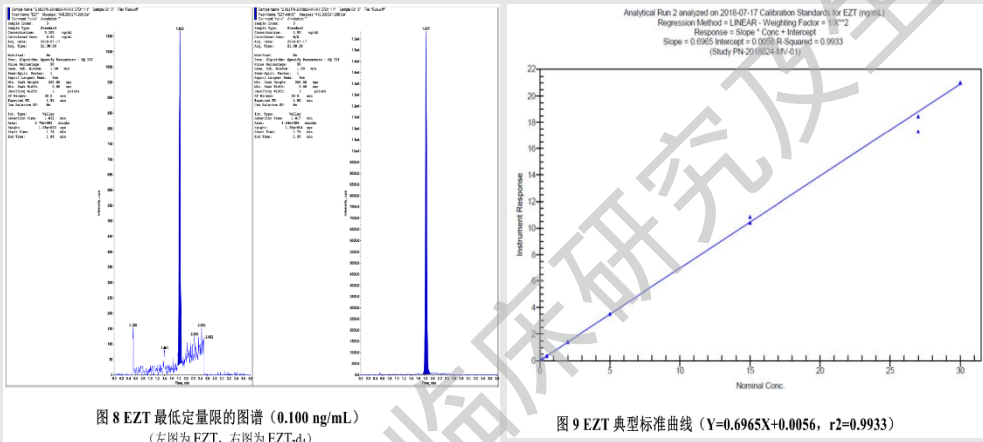
➤ **总的依折麦布稳定性设计:**

- 依折麦布和代谢分开考察的各种条件稳定性。

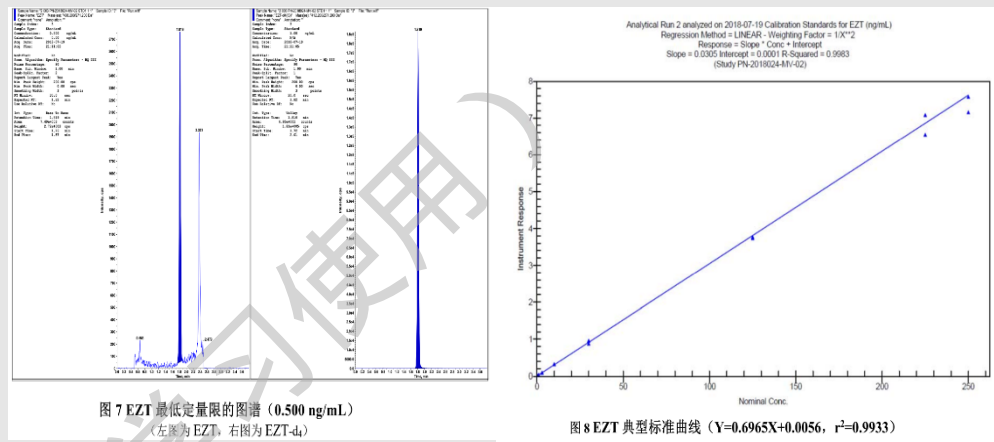
➤ **代谢物水解率的考察:**

- 考察等摩尔的代谢物，在设定的条件下是否完全水解为相同摩尔的依折麦布。

LC-MS/MS方法验证结果



线性范围（游离）：0.100~30.0 ng/mL



线性范围（总和）：0.500~250 ng/mL

LC-MS/MS方法验证结果

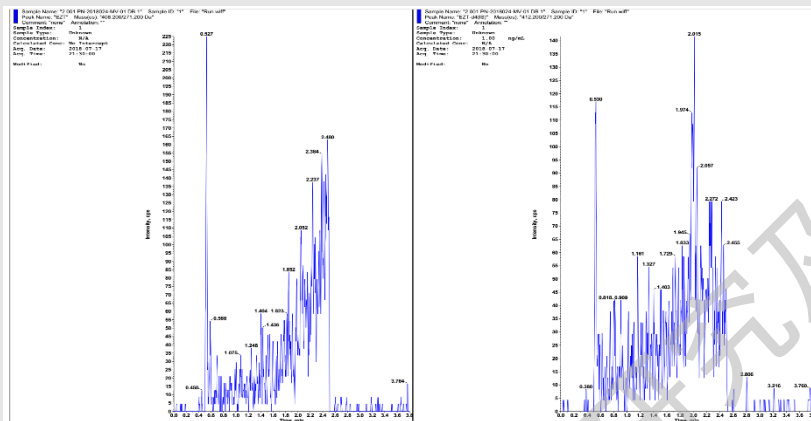


图4 人常规血浆空白血浆色谱图
(左图为EIT, 右图为EZT-d₄)

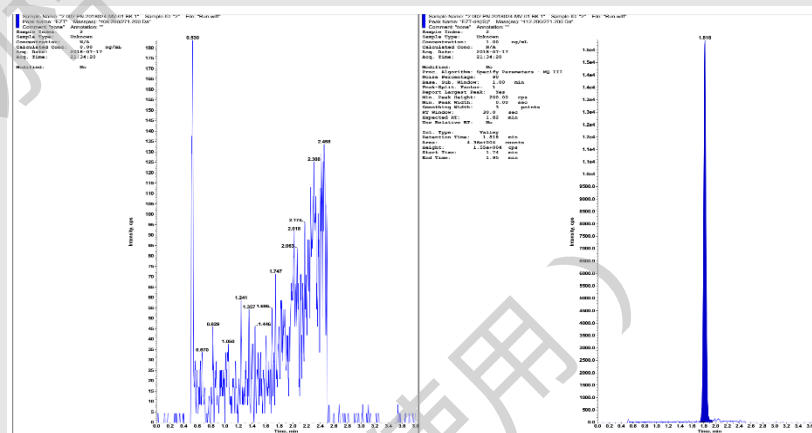


图5 人血浆中EZT的选择性-BK样品
(左图为EIT, 右图为EZT-d₄)

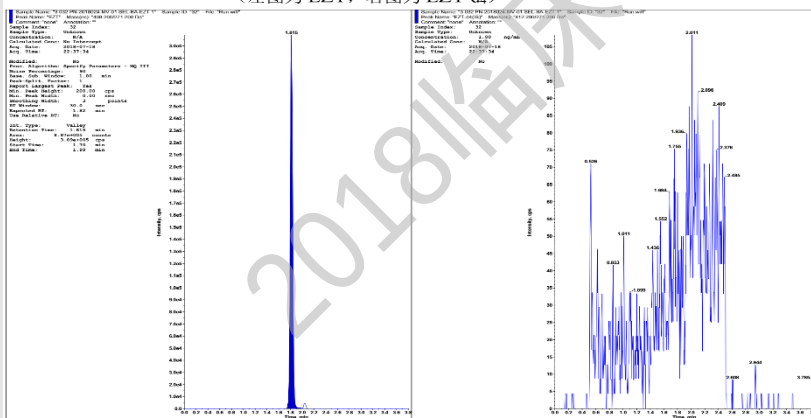


图6 人血浆中EZT的选择性-BA样品
(左图为EIT, 右图为EZT-d₄)

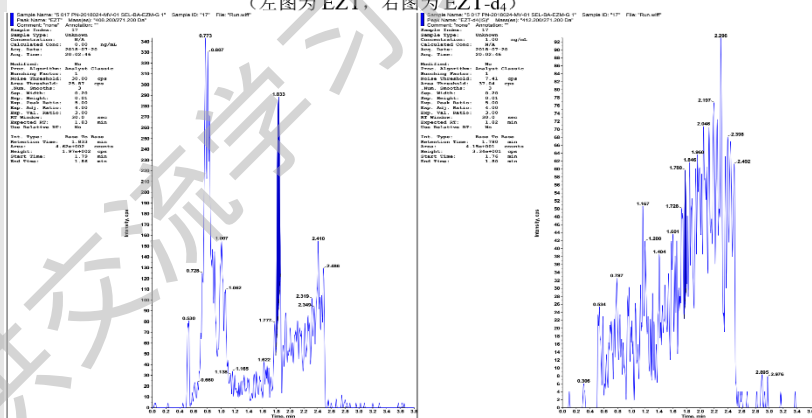


图7 人血浆中EZT的选择性-BA-EZM-G样品
(左图为EIT, 右图为EZT-d₄)

依折麦布生物样本分析

- 👍 方法操作简单：沉淀蛋白、水解后沉淀蛋白（总和）；
- 👍 选择性好，无干扰；
- 👍 方法重现性、耐受性好，批次合格率达100%；
- 👍 ISR数据符合接受标准%：99.69（游离）和99.69（总和）；

2. 案例分享

01

创新药研究

04

阿托伐他汀

02

熊去氧胆酸

05

缬沙坦氢氯噻嗪

03

依折麦布

06

硝酸异山梨酯

2.4 阿托伐他汀

LC-MSMS测定人血浆中阿托伐他汀及其代谢产物邻羟基阿托伐他汀和对羟基阿托伐他汀的浓度

背景介绍

- 作用机制、体内代谢

方法开发

- 思路设计

方法验证

- 设计、验证结果

检测应用

- 生物样本的分析结果

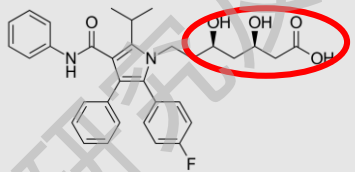
2.4 阿托伐他汀

背景介绍

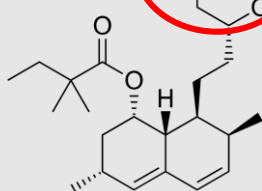
他汀类药物大部分都以有药物活性的羧基酸给药，只有洛伐他汀和辛伐他汀两种以不活泼的内酯作为前药，在体内转化成它们的羧基酸形式发挥药效。

羧基酸式

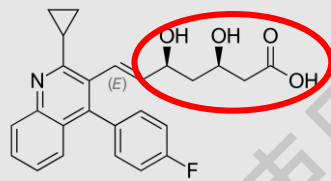
内酯式



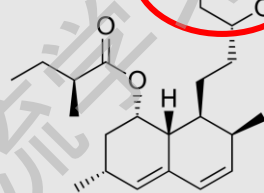
阿托伐他汀



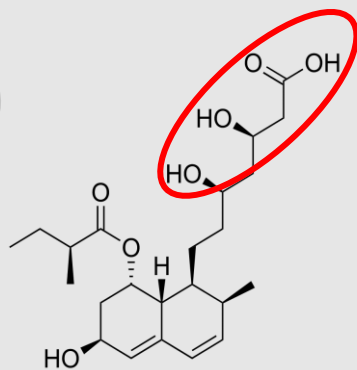
辛伐他汀



匹伐他汀



洛伐他汀



普伐他汀

2.4 阿托伐他汀

背景介绍

必须抑制阿托伐他汀内酯和阿托伐他汀羧酸式之间的转换：

1、The interconversion between the acid and lactone forms of the analytes was evaluated under different experimental conditions.

摘自：Pankaj, Partani, Manaswita, et al. Simultaneous quantitation of atorvastatin and its two active metabolites in human plasma by liquid chromatography/(-) electrospray tandem mass spectrometry[J]. Journal of Pharmaceutical Analysis, 2014, 4(1):26-36.

2、The stability studies aimed to establish the conditions in which the analytes are stable and the degree of interconversion of acid to lactone or lactone to acid forms.

摘自：Macwan J S, Ionita I A, Dostalek M, et al. Development and validation of a sensitive, simple, and rapid method for simultaneous quantitation of atorvastatin and its acid and lactone metabolites by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)[J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2011, 400(2): 423-433.

□ 血浆样品抗凝剂的选择。

- 人的血浆中他汀类药物的酶促转化主要通过PON3对氧磷酶作介质的 (Suchocha et al.,2006) 。
- 由于对氧磷酶是对钙依赖的酶，用EDTA螯合钙有利于酶活性的抑制。
- 因此，在EDTA作抗凝剂的人血浆中的他汀类药物比肝素钠作抗凝剂的人血浆中的转化程度小。

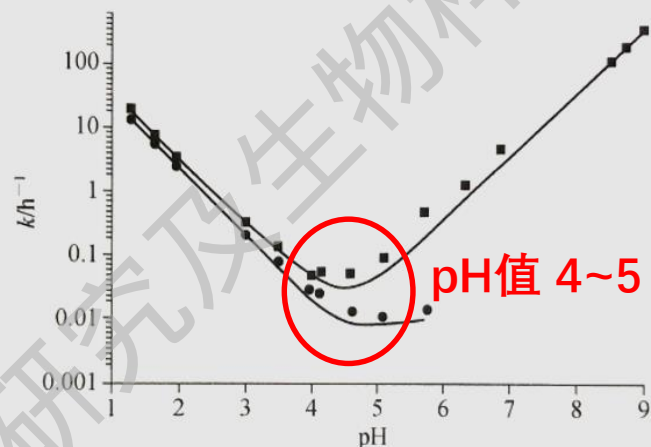
□ 血浆样品稳定性的控制条件优化——样品pH值的调节，处理温度的控制。

□ 色谱分离内酯干扰，质谱参数优化，样品前处理是否酸化。

2.4 阿托伐他汀

方法开发

调节pH值



摘自《液相色谱-质谱生物分析手册：最佳实践、实验方案及相关法规》

阿托伐他汀（atorvastatin）内酯化反应（lactonization）和水解反应（hydrolysis）
在 80°C 下速率常数 k 与 pH 的关系（Kearney et al., 1993。复制经允许）

实际
实验
结果

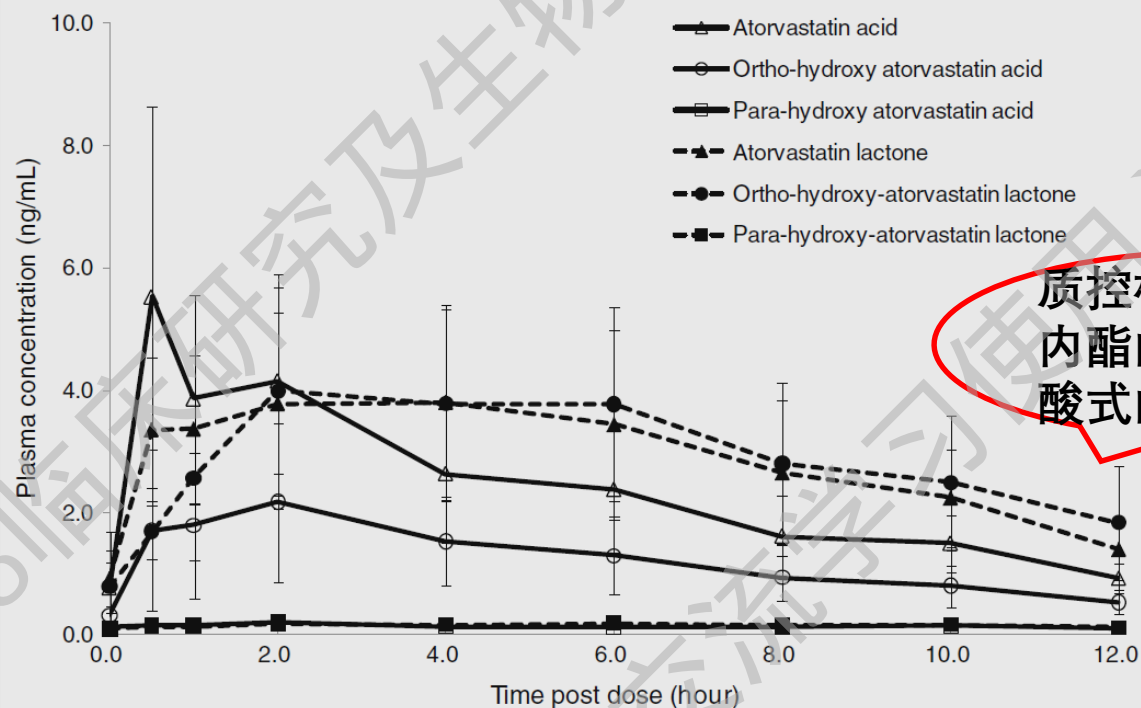
基质类型	10%磷酸水溶液的含量	pH值
6种不同来源的人空白血浆	2%	5.95~6.05
6种不同来源的人空白血浆	4%	4.55~5.15
6种不同来源的人空白血浆	4.5%	4.20~5.00

取480μL血
浆样品，加
20μL10%磷
酸水溶液

2.4 阿托伐他汀

方法开发

添加内酯的浓度依据



质控样品中添加
内酯的浓度是羧
酸式的2倍

摘自 Macwan J S, Ionita I A, Dostalek M, et al. Development and validation of a sensitive, simple, and rapid method for simultaneous quantitation of atorvastatin and its acid and lactone metabolites by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)[J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2011, 400(2): 423-433.

2.4 阿托伐他汀

优化流动相组成

- ① 文献多以固相萃取方法为主，高成本，操作繁琐，耗时长；
- ② 本方法使用 TRIPLE QUAD 5500，为快速处理样品，首选开发蛋白沉淀法；
- ③ 但因4-AT的灵敏度较低，必须优化流动相的组成能够有效解决；

序号	流动相A	流动相B	4-AT的0.025ng/mL 的响应信噪比
1	0.1%乙酸水溶液	甲醇	--
2	0.1%乙酸水溶液	0.1%乙酸-甲醇	--
3	0.1%乙酸水溶液	0.1%乙酸-乙腈	--
4	0.05%甲酸水溶液	0.05%甲酸-甲醇	--
...	...	...	...
n	0.05%甲酸-10%甲醇-水溶液	0.05%甲酸-40%甲醇-60%乙腈	最优

注：流动相的制备必须精确，否则易导致峰位漂移。

2.4 阿托伐他汀

方法开发

稳定性实验设计

实验设计：配制含有阿托伐他汀及其代谢产物的血浆样品，分组：

	酸式	内酯形式	缓冲液 (pH在4~5)	温度
Test 1:	✓			室温
Test 2:	✓	✓		室温
Test 3:	✓	✓	✓	室温
Test 4:	✓	✓		2~8℃
Test 5:	✓	✓	✓	2~8℃

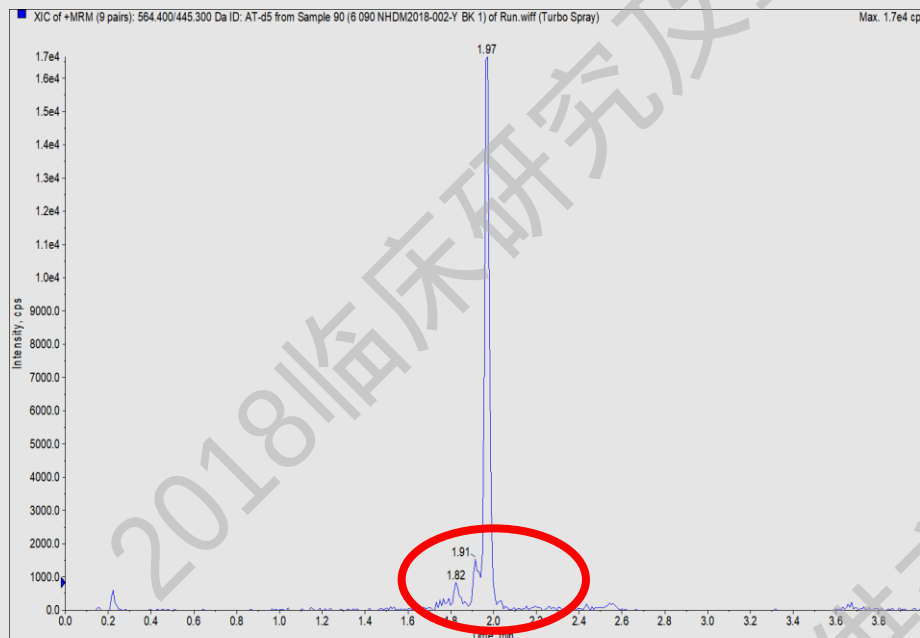


2.4 阿托伐他汀

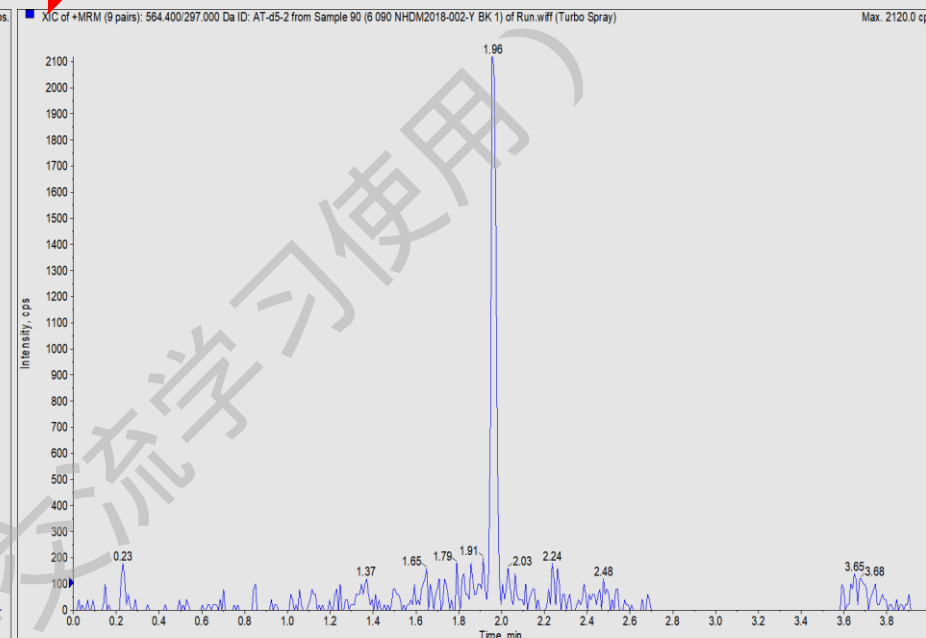
方法开发

离子通道干扰

AT-D5 离子通道 (564.4—445.3) 干扰峰



AT-D5 离子通道 (564.4—297.0) 无干扰峰

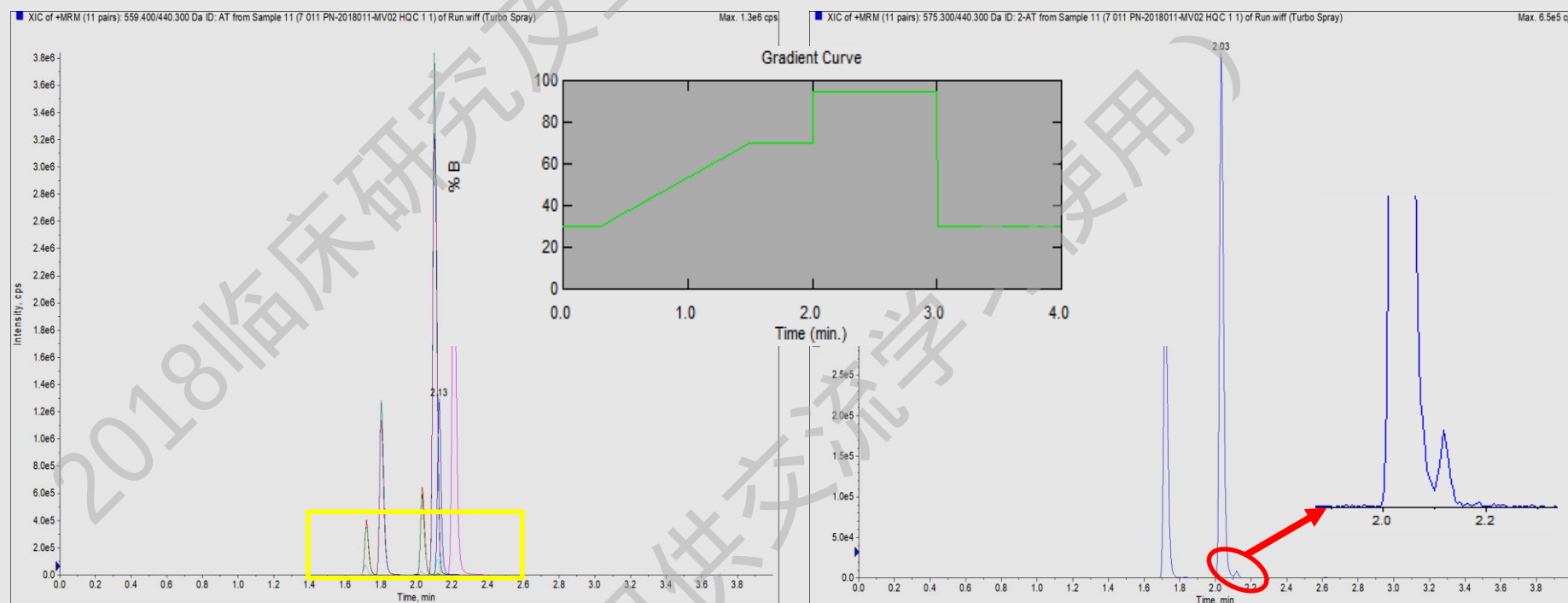


2.4 阿托伐他汀

方法开发

内酯的分离度

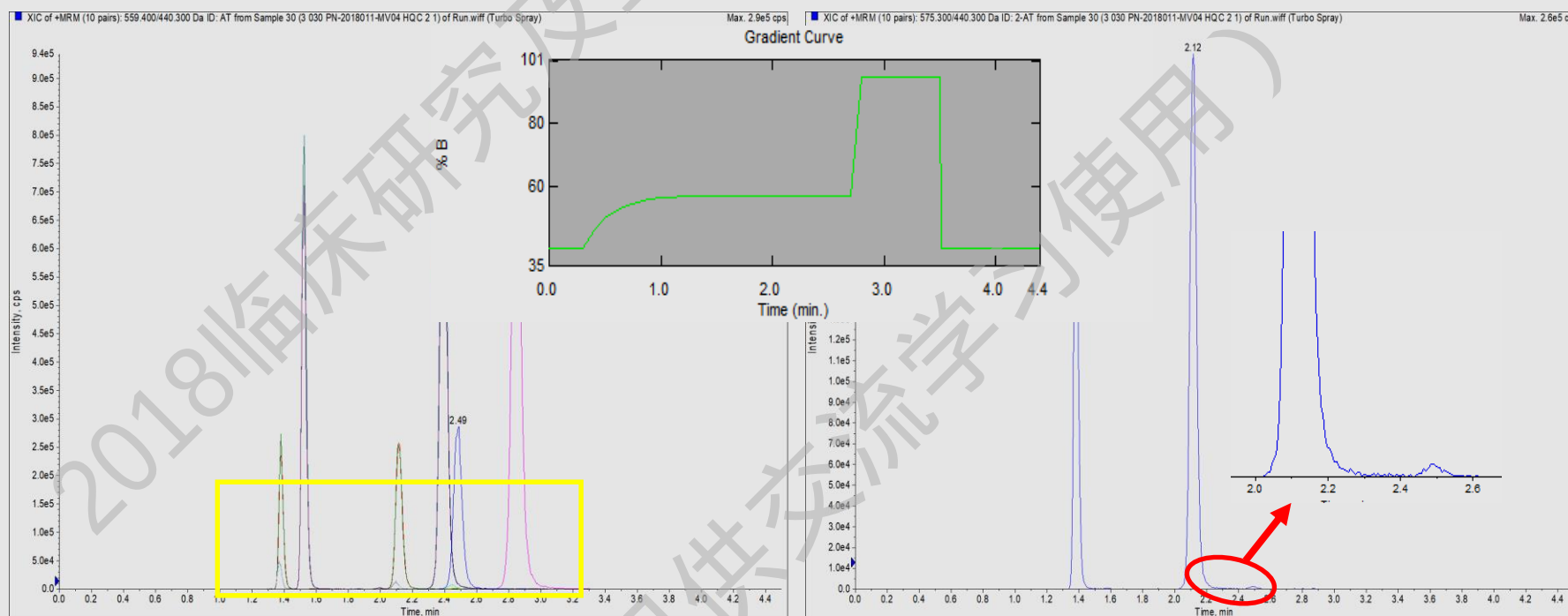
内酯化合物源内转换，干扰酸式化合物峰形，线性梯度短时间无法分离



2.4 阿托伐他汀

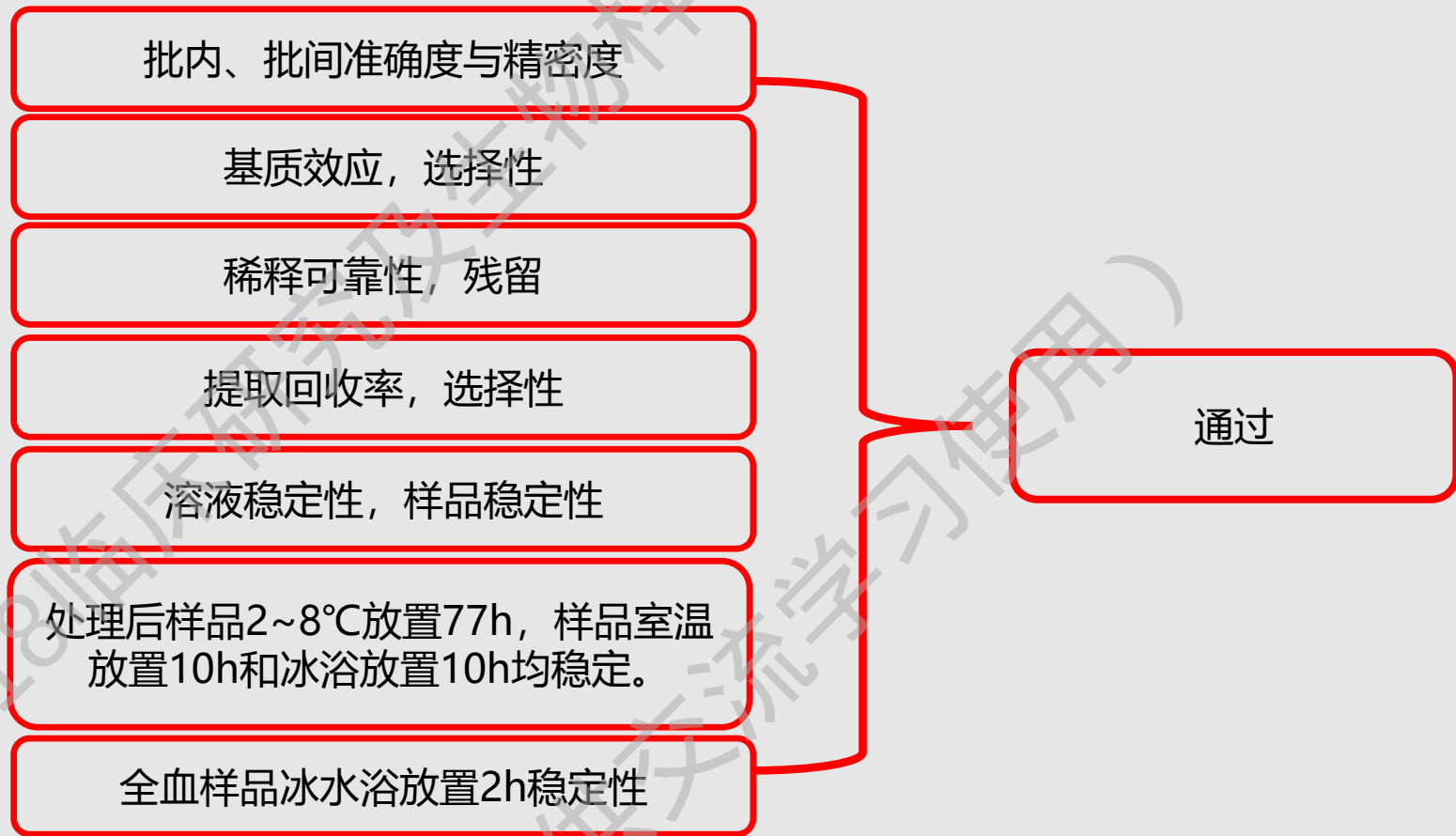
内酯的分离度

内酯化合物源内转换，干扰酸式化合物峰形，非线性梯度短时间内可以达到基线分离



2.4 阿托伐他汀

方法验证



2. 案例分享

01

创新药研究

04

阿托伐他汀

02

熊去氧胆酸

05

缬沙坦氢氯噻嗪

03

依折麦布

06

硝酸异山梨酯

2.5 缬沙坦氢氯噻嗪

LC-MS/MS同时测定人血浆中缬
沙坦和氢氯噻嗪的浓度

背景介绍

- 作用机制、体内代谢

方法开发

- 思路设计

方法验证

- 设计、验证结果

检测应用

- 生物样本的分析结果

2.5 缬沙坦氢氯噻嗪

背景介绍

FDA指导原则

Analytes to measure (in appropriate biological fluid): Valsartan and hydrochlorothiazide in plasma.

Bioequivalence based on (90% CI): Valsartan and hydrochlorothiazide

相关文献

- 文献一：受试者单次口服160mg/25mg（缬沙坦/氢氯噻嗪）后，缬沙坦的 C_{max} 约 3190 ± 1670 ng/mL，氢氯噻嗪的 C_{max} 约 131 ± 39 ng/mL。
- 文献二：受试者单次口服80mg/12.5mg（缬沙坦/氢氯噻嗪）后，缬沙坦的 C_{max} 约 1309 ± 631 ng/mL，氢氯噻嗪的 C_{max} 约 69 ± 22 ng/mL。

2.5 缬沙坦氢氯噻嗪

方法开发

LC-MS/MS方法重点和难点

- 同时测定缬沙坦和氢氯噻嗪；
- 缬沙坦和氢氯噻嗪极性相差大，色谱保留行为差异大（缬沙坦极性小，氢氯噻嗪极性大）；
- 氢氯噻嗪给药剂量低，检测限是否满足1.0ng/mL；
- 临床样本量较大，方法的耐用性和重复性要求高；
- 缬沙坦的系统残留大。



最终选择：沉淀蛋白法(protein precipitation)

2.5 缬沙坦氢氯噻嗪

方法验证

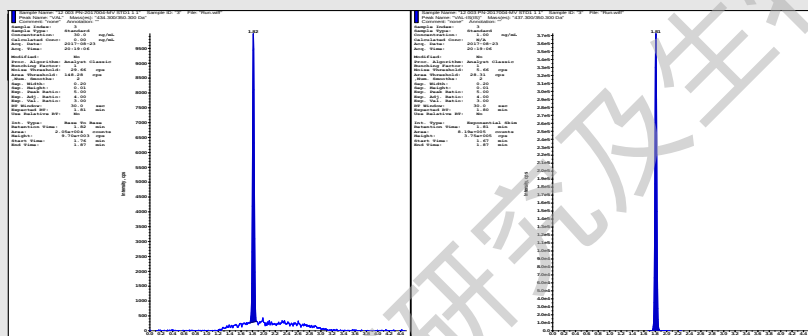
LC-MS/MS方法验证方案设计

- ☐ 标准曲线
- ☐ 精密度、准确度
- ☒ 选择性
- ☐ 基质效应
- ☐ 残留
- ☐ 稀释可靠性
- ☐ 分析批最大容量
- ☐ 国内外基质交叉验证
- ☐ 提取回收率
- ☐ 稳定性
 - 溶液稳定性
 - 融解基质短期稳定性
 - 处理后样品稳定性
 - 基质样品长期稳定性
 - 基质样品反复冻融稳定性

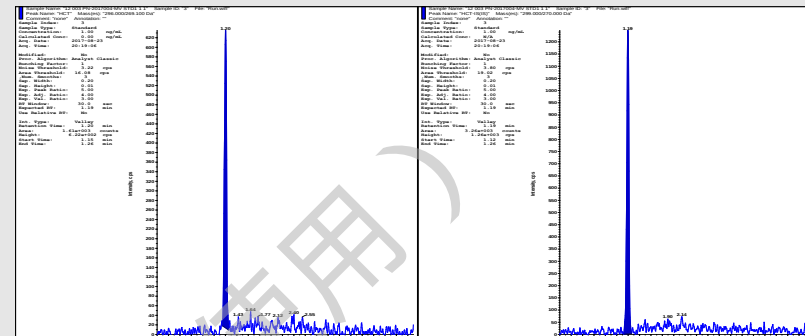
2.5 缬沙坦氢氯噻嗪

方法验证

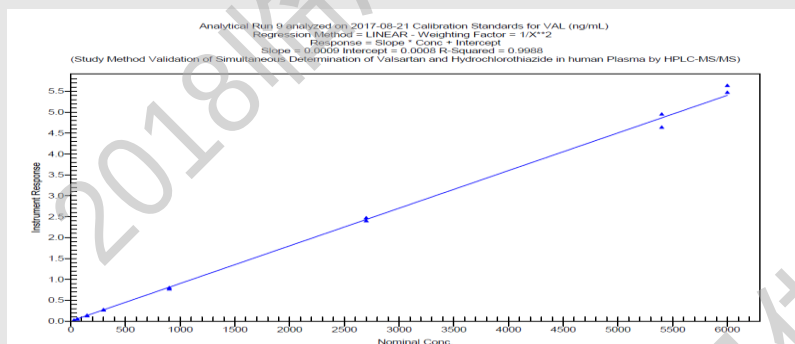
方法验证结果:



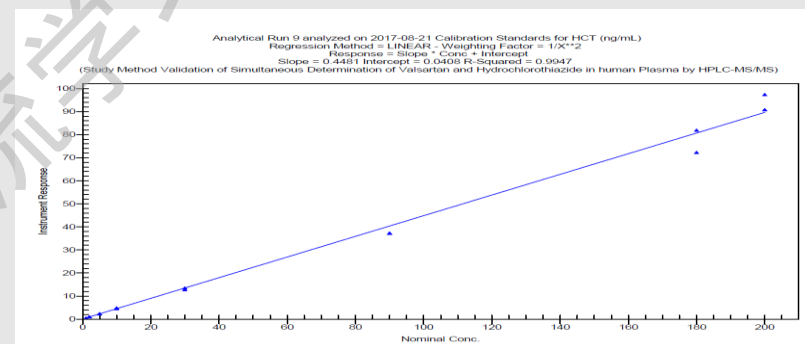
缬沙坦LLOQ 30.0 ng/mL



氢氯噻嗪LLOQ 1.00 ng/mL



缬沙坦的线性范围: 30.0 ~ 6000 ng/mL



氢氯噻嗪的线性范围: 1.00 ~ 200 ng/mL

2.5 缬沙坦氢氯噻嗪

检测应用

检测方法优点：

- 👍 同时分析缬沙坦和氢氯噻嗪，且两个化合物的峰型较好；
- 👍 方法操作简单：沉淀蛋白；
- 👍 选择性好，无干扰；
- 👍 灵敏度满足要求；
- 👍 方法重现性、耐受性好；
- 👍 ISR数据符合接受标准%：94.81%（缬沙坦）；98.52%，（氢氯噻嗪）。

2. 案例分享

01

创新药研究

02

熊去氧胆酸

03

依折麦布

04

阿托伐他汀

05

缬沙坦氢氯噻嗪

06

硝酸异山梨酯

2.6 硝酸异山梨酯

LC-MSMS同时检测血浆中硝酸异山梨醇酯、5-单硝酸异山梨醇酯和2-单硝酸异山梨醇酯方法开发

Active Ingredient: Isosorbide dinitrate

Dosage Form; Route: Tablet; oral

Recommended Studies: Two studies

1. Type of study: Fasting
Design: Single-dose, two-way crossover in vivo
Strength: 30 mg
Subjects: Healthy males and nonpregnant females, general population
Additional comments: Not applicable (N/A)
2. Type of study: Fed
Design: Single-dose, two-way crossover in vivo
Strength: 30 mg
Subjects: Healthy males and nonpregnant females, general population
Additional comments: N/A

Analytes to measure (in appropriate biological fluid): Isosorbide dinitrate, isosorbide-5-mononitrate, and isosorbide-2-mononitrate in plasma

Submit data for isosorbide dinitrate's active metabolites (isosorbide-5-mononitrate and isosorbide-2-mononitrate) as supportive evidence of comparable therapeutic outcome. For the metabolite, the following data should be submitted: individual and mean concentrations, individual and mean pharmacokinetic parameters, and geometric means and ratios of means for AUC and C_{max}.

Bioequivalence based on (90% CI): Isosorbide dinitrate

2.6 硝酸异山梨酯

背景介绍

待测物特点:

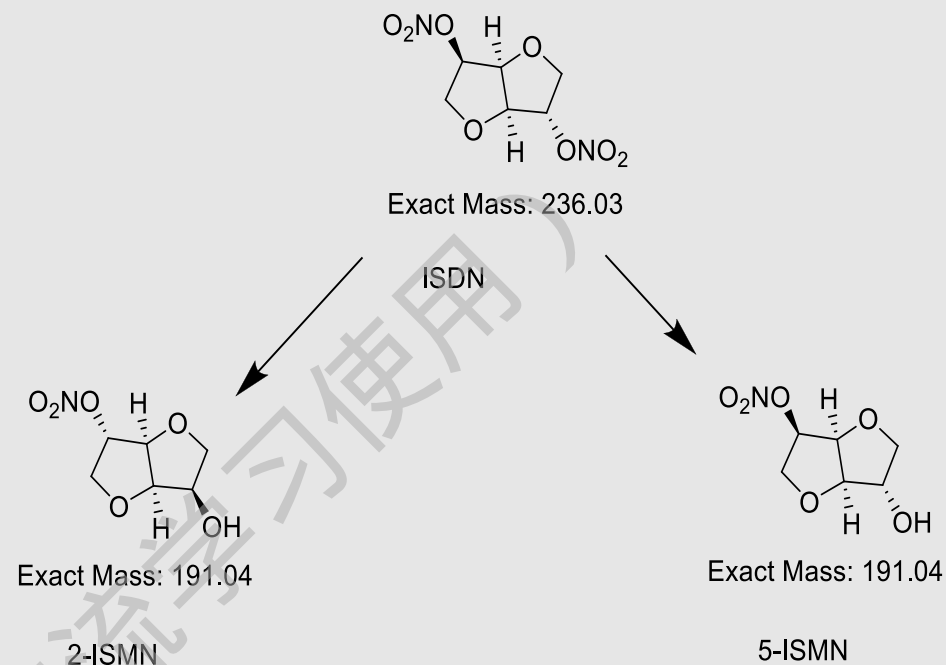
- 小分子;
- 电负性;
- 酸碱热不稳定;

检测方法:

- GC-ECD;
- GC-MS;
- LC-MSMS;

口服首过效应明显:

- $t_{1/2(ISDN)}$ 约为1h;
- $t_{1/2(5-ISMN)}$ 约为5h;
- $t_{1/2(2-ISMN)}$ 约为2h



2.6 硝酸异山梨酯

背景介绍

文献的检测方法概述

前处理	LLE	LLE	LLE-DCM	LLE
检测方法	GC-ECD	GC-ECD	GC-ECD	LC-MS/MS
剂型及给药方式	口服片剂	table spray	缓释片剂，单次给药	口服ISDN片剂
给药剂量	20 mg	3.75 mg	40 mg	120mg
ISDN	Cmax	9.912 ng/mL	31.383±13.3 ng/mL	58.6±12.2ng/mL
	最低定量限或线性范围	2 ng/mL	2-60 ng/mL	2-100ng/mL
2-ISMN	Cmax	39.537 ng/mL	68.672±21.34 ng/mL	N/A
	最低定量限或线性范围	3 ng/mL	1-20 ng/mL	N/A
5-ISMN	Cmax	171.9 ng/mL	8.61±4.04 ng/mL	429.5±112 ng/mL
	最低定量限或线性范围	5 ng/mL	1-20 ng/mL	20-1000 ng/mL

2.6 硝酸异山梨酯

背景介绍

LC-MSMS检测方法

5-ISMN和ISDN有少量文献报道，2-ISMN尚未查到文献报道LC-MS/MS方法检测；

已有的质谱方法：

- ESI负离子模式检测，
 $[M+AC]^- \rightarrow AC^-$ 或者 $[M+NO_3]^- \rightarrow NO_3^-$ ，
- SRM或MRM检测

方法难点：

- 中性分子，难被离子化，且刚性结构，带电不稳定；
- 5-ISMN与2-ISMN同一组定量离子对，需要达到比较好的分离度；
- 分子量小，检测背景基线高。

PART 03

思考

实验室管理的思考

- ➡ 研究型思路
- ➡ 严格的管理制度
- ➡ 人员培养与考核
- ➡ 质量体系的持续提高
- ➡ 重视每一次稽查核查反应出的问题
- ➡ 重视客户的反馈和投诉



致 谢

北京阳光德美医药科技有限公司简介

在国家医药产业波澜壮阔的变革浪潮中，北京阳光德美医药科技有限公司应运而生，于2016年11月注册成立，注册资金2000万元。为更好的吸引人才和为员工创造更好的工作条件，公司在丰台区总部基地第一期投资1800万元建设1100多平米的检测实验室。实验室从设计规划到建设均采用国际标准，主要的检测设备采用美国FDA推荐AB公司的API 4000、4500、5500型质谱仪，并配备了国际通用的Watson LIMS实验室管理系统。随着检测工作的深入开展和公司业务需求的上升，在2017年9月又追加第二期投资1500万，增加仪器与人才队伍建设。

阳光德美专注于**生物样品的分析检测**，实验室重点开展仿制药一致性评价/生物等效性研究/创新药物I期临床生物样品检测分析等业务，依托国际一流的检测平台以及高素质的人才队伍，阳光德美与多家国内大型制药企业和临床研究机构建立了战略合作关系，致力于打造符合中国和国际标准的开放式能力与技术平台公司，为全球制药、生物技术以及医疗器械等领域提供从药物发现、开发到市场化的全方位一体化的实验室研发和生产服务。





感谢您的聆听!

手机号: 18810342641

微信号: hgtlovejltd

电子邮件: hgt@bjscinovo.com

北京阳光德美医药科技有限公司
Beijing Scinovo Laboratories Ltd.