



全面 高效 合规

2020 版《中国药典》色谱与质谱解决方案

ThermoFisher
SCIENTIFIC

作为药品生产企业研发、注册、生产、质量管理和药品监管机构的关键技术标准，药典在保障公众用药安全的同时，也在推动我国药品质量提高、加快企业技术进步和产品升级换代、促进我国医药产业结构调整，并将进一步扩大和提升我国药典在国际上的积极影响。正因如此，新版药典从编制之初，就“高标准、严要求”，同时又具备“先进性、创新性”。

一方面，管理维度上，新《中国药典》标准体系建设对标国际标准，有着更为严谨而严格的提升，强调与国际相接轨。二是品种维度，实现中药、化学药品、药用辅料、生物制品标准从不同程度上与国际先进水平基本保持一致，在部分优势领域引领国际标准。

一部、中药	二部、化学药品	三部、生物制品
<ul style="list-style-type: none"> 拟增加品种：220；拟修订品种：500 修订重金属、农药残留和真菌毒素等外源性有害物质的检测及其限量标准 推广指纹和特征图谱、多成分含量测定等提升整体评价中药质量 重点考虑临床急需、安全有效、质量可控、剂型合理 	<ul style="list-style-type: none"> 拟增加品种：420；拟修订品种：600 扩大现代分析技术的应用，如离子色谱等，加强用理化测定方法替代生物测定 修订加强基因毒性杂质的分析与检测 	<ul style="list-style-type: none"> 拟增加品种：30；拟修订品种：150 优化病毒疫苗细胞基质残留蛋白含量和残留 DNA 测定方法及标准化 加强多糖疫苗N糖结构分析与鉴别的质量控制 加强对人和动物来源血液制品杂质控制。

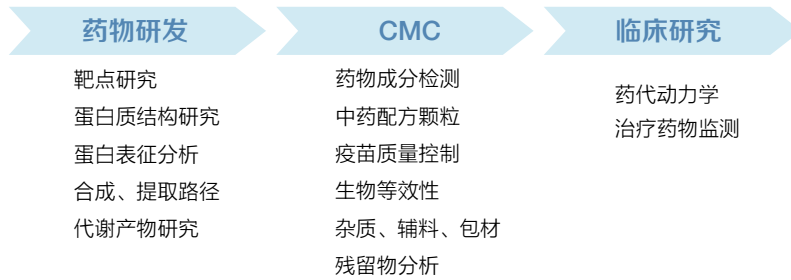
四部、通则

分析方法	高效液相 <ul style="list-style-type: none"> 加强无紫外吸收品种的应用指导 色谱柱填料科学分类 	药材与饮片	<ul style="list-style-type: none"> 药材与饮片检定 农药残留量测定 有害残留物限量 	辅料及包材	<ul style="list-style-type: none"> 拟增加品种：130 拟修订品种：150 加强和完善标准体系 	其他	<ul style="list-style-type: none"> 注射剂一致性评价 中药配方颗粒
------	--	-------	--	-------	---	----	--

归纳起来，新版药典有七个特点：药品标准体系进一步完善，药品质量控制水平不断提高，新技术新方法应用进一步扩大，全过程质量控制体系逐步构建，标准形成机制不断完善，与关联审评审批制度改革相适应、相补充，标准与国际逐步接轨、更加协调。

整体解决方案

完善 workflow, 覆盖工艺全流程



全面方案, 满足药典要求

赛默飞拥有业内完善的产品组合, 从光谱、色谱、质谱到药典推荐耗材, 全方位满足您的分析需要。






前瞻性技术, 突破分析极限

赛默飞拥有众多专利技术, 助力突破研究极限



差异化方案, 赋能药企生产力提升

赛默飞拥有众多特色的应用, 为你提供差异化的选择, 全面提升生产力

CAD 检测器 质量型检测器, 满足药典	IC 离子色谱 应用杂质和糖型分析	ICPMS 砷和汞的形态价态分析	特色专业数据库 中药、农残、生物毒素
<ul style="list-style-type: none"> 新型的、质量型通用检测器 检测任何非挥发性和半挥发性物质 既不需要发色团, 也不需要离子化 <p>应用优势:</p> <ul style="list-style-type: none"> 相较传统物理型检测器 (示差折光、蒸发光散射), 线性宽一个数量级, 灵敏度达十倍以上) 更好的响应一致性 <p>特色领域:</p> <p>脱氧胆酸 吐温 轧布醇</p> 	<ul style="list-style-type: none"> 无需衍生化, 直接进样 大容量强阴离子交换柱 高灵敏度安培检测器 <p>应用优势: 以单抗为例</p> <ul style="list-style-type: none"> 标记过程, 减少唾液酸降解 糖型检出覆盖率最高 适用于复杂唾液酸修饰糖型 <p>特色领域:</p> <p>甲硝唑类 - 硝酸根检测 洛铂 - 乳酸检测 单抗类 - N 糖检测 辅料类 - 羧甲淀粉钠中 氯乙酸检测</p> 	<ul style="list-style-type: none"> 样品制备简单, 采集速度快 灵敏度高, 干扰程度小 软件与硬件的极佳兼容性 <p>应用优势:</p> <ul style="list-style-type: none"> 有效准确的分析元素形态、价态 选择多样: LC-ICPMS 和 IC-ICPMS 对于复杂基质分析有显著优势 <p>特色领域:</p> <p>砷形态价态 汞形态价态 痕量元素分析</p> 	<ul style="list-style-type: none"> 建立在高分辨质谱平台的多级经过校准的数据库 完善 GCMS、LCMS 数据库, 涵盖如中药、农残、真菌毒素 <p>应用优势:</p> <ul style="list-style-type: none"> 多级高分辨质谱数据库, 提供更准确的匹配结果, 有助于区分同分异构体 完善的农残、真菌毒素等方法包, 提高分析效率 <p>特色领域:</p> <p>中药 农残 真菌毒素</p>

目 录

中药篇

农残及有毒有害物质	5
中药配方颗粒	10

化学药篇

基因毒性杂质	12
离子色谱	16
辅料及包材	18

生物制品篇

生物制品（总）	20
单克隆抗体类	23

四部通则篇

电雾式检测器	28
二维液相色谱	31
方法转移	32
质谱检测器	34

数据合规	35
------------	----

农残及有毒有害物质

2020 版《中国药典》编制大纲强调以中医临床为导向构建中药质量控制技术体系，制定中药标准。

安全性方面：有效控制外源性污染物对中药安全性造成的影响，全面制定中药材、饮片重金属及有害元素、农药残留的限量标准；全面制定易霉变中药材、饮片真菌毒素限量标准。有效控制内源性有毒成分对中药安全性产生的影响，重点解决符合中药特点的肝肾毒性预测及评价方法。

赛默飞可以提供完整的中药分析解决方案，涵盖了从提升中药安全性、有效性分析到中药临床组学分析等应用领域，为保证中药质量，阐明作用机理，和明确临床价值贡献自己的一份力量。

农药残留

第四法：多农残检测法

- GC-MS/MS: 76 种
(检出限 0.005-0.025ppm)



第四法：多农残检测法

- GC-MS/MS: 91 种
(检出限 0.005-0.025ppm)

新增第五法：

加入 33 种禁用农药清单
(检出限 0.01-0.1ppm)

- GC-MS/MS: 22 种
- LC-MS/MS: 30 种
- 两种方法皆可: 11 种

2341 农药残留量测定法

2015

2020

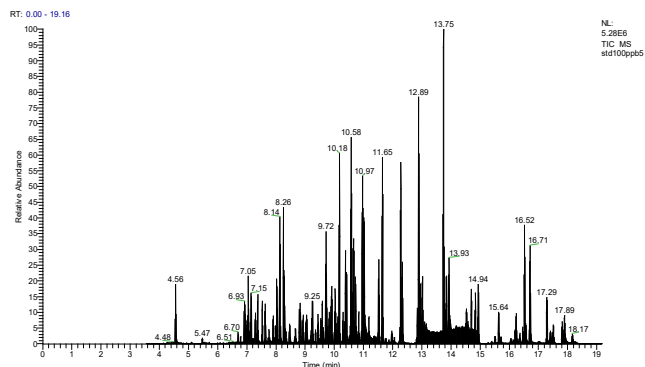
新增 33 种禁用农药列表

序号	农药名称	英文名称	定量限 (mg/kg)	推荐方法
1	甲胺磷	Methamidophos	0.05	LCMSMS
2	甲基对硫磷	Parathion-methyl	0.02	GCMSMS
3	对硫磷	Parathion	0.02	GCMSMS
4	久效磷	Monocrotophos	0.03	GCMSMS/LCMSMS
5	磷胺	phosphamidon	0.05	LCMSMS
6	六六六	Hexachlorocyclohexane	0.1	GCMSMS
7	滴滴涕 (4 种)	Dichlorodiphenyltrichloroethane	0.1	GCMSMS
8	杀虫脒	chlordimeform	0.02	GCMSMS/LCMSMS
9	除草醚	Nitrofen	0.05	GCMSMS
10	艾氏剂	Aldrin	0.05	GCMSMS
11	狄氏剂	Dieldrin	0.02	GCMSMS
12	苯线磷	fenamiphos	0.02	GCMSMS/LCMSMS
13	地虫硫磷	FONOFOS	0.02	LCMSMS
14	硫线磷	cadusafos	0.02	LCMSMS
15	蝇毒磷	Coumaphos	0.05	GCMSMS/LCMSMS
16	治螟磷	Sulfotep	0.02	GCMSMS/LCMSMS
17	特丁硫磷	Terbufos	0.02	GCMSMS/LCMSMS

序号	农药名称	英文名称	定量限 (mg/kg)	推荐方法
18	氯磺隆	chlorsulfuron	0.05	LCMSMS
19	胺苯磺隆	Ethametsulfuron-methyl	0.05	LCMSMS
20	甲磺隆	metsulfuron-methyl	0.05	LCMSMS
21	甲拌磷	Phorate	0.05	GCMSMS/LCMSMS
22	甲基异柳磷	isofenphos-methyl	0.05	GCMSMS/LCMSMS
23	内吸磷	Demeton-S	0.05	GCMSMS/LCMSMS
24	克百威	Carbofuran	0.05	LCMSMS
25	涕灭威	Aldicarb	0.1	LCMSMS
26	灭线磷	Ethoprophos	0.02	GCMSMS/LCMSMS
27	氯唑磷	isazofos	0.01	LCMSMS
28	水胺硫磷	Isocarbophos	0.05	GCMSMS/LCMSMS
29	硫丹 (共 3 种组分)	endosulfan	0.05	GCMSMS
30	氟虫腈 (共 4 种组分)	Fipronil	0.02	GCMSMS
31	三氯杀螨醇	Dicofol	0.2	GCMSMS
32	硫环磷	phosfolan	0.03	LCMSMS
33	甲基硫环磷	phosfolan-methyl	0.03	GCMSMS

公示稿中禁用农药推荐 LCMSMS 方法检测的有 30 种化合物，推荐应用 GCMSMS 方法检测的有 22 种 (34 种化合物，含内标 TPP)，其中 11 种化合物可同时用两种方法检测，最低定量限 0.01 mg/kg。

GC-MS/MS 方法



TIC of 100 ppb mixed standard solution

方法学指标

定量限: 0.001~0.010 mg/kg

线性范围: 0.005-0.200 mg/L, $R^2 > 0.99$

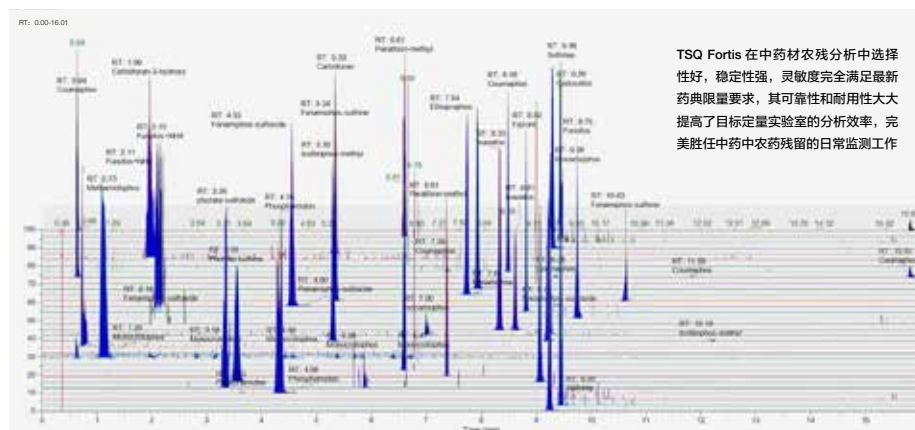
回收率:

添加水平 (µg/kg)	回收率分布 (%)
10	66~128
100	71~116

定量限完全满足药典的要求!

一针进样检测 99 种农残

LC-MS/MS 方法



TSQ Fortis 在中药材农残分析中选择性好, 稳定性强, 灵敏度完全满足最新药典限量要求, 其可靠性和耐用性大大提高了目标定量实验室的分析效率, 完美胜任中药中农药残留的日常监测工作

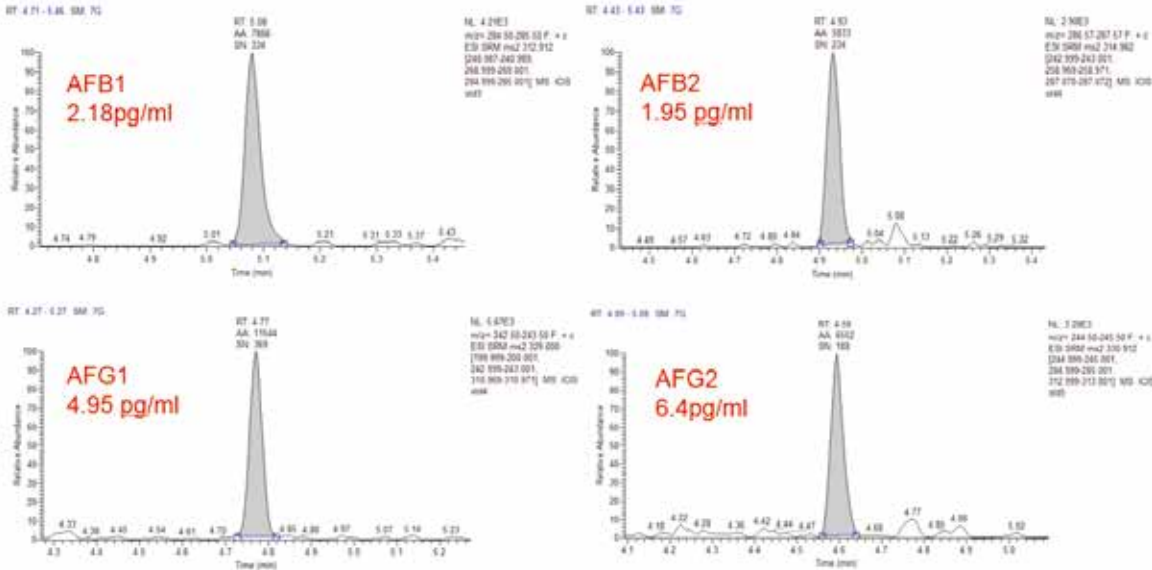
中药中 30 种农药残留及其代谢物提取离子流色谱图: 10.0 ng/mL

2341 农药残留量测定法耗材推荐

2341 农药残留量测定法					
第四法 农药多残留量测定法 - 质谱法	供试品溶液的制备 (样品前处理)		产品描述	货号	
			6g MgSO ₄ , 1.5g NaOAC, 50/box	60105-335-B	
	仪器方法		产品描述	货号	检测项目
		1. GCMSMS 法	TG-5SiIMS, 30m x 0.25 mm x 0.25 µm	26096-1420	91 种农药 (包含 3 内标)
	2. LCMSMS 法	Accucore aQ, 150 x 3.0 mm, 2.6 µm	17326-153030	526 种农药 (包含 3 内标)	
第五法 药材及饮片 (植物类) 中禁用农药多残留测定法	供试品溶液的制备 (样品前处理)		产品描述	货号	
		1. 直接提取法			
		2. 快速样品处理法 (QuEChERS 法)	6g MgSO ₄ , 1.5g NaOAC, 50/box	60105-335-B	
			300 mg PSA/300 mg C18/90 mg Carb/900 mg MgSO ₄ /300 mg Silica, 15mL, 50/box	60105-509-B	
		3. 固相萃取法 方式一	1200 mg MgSO ₄ , 300mg PSA, 100 mg C18, 15 mL 50/box	60105-510-B	
		3. 固相萃取法 方式二	HyperSep Retain PEP, 200mg, 6ml 固相萃取小柱 30/包	60107-212	
		3. 固相萃取法 方式三	HyperSep Retain PEP, 200mg, 6ml 固相萃取小柱 30/包	60108-509-B	
	仪器方法	色谱柱	货号		
	1. GCMSMS 法	TG-17MS, 30m x 0.25 mm x 0.25 µm	26089-1420		
	2. LCMSMS 法	Accucore aQ, 100 x 2.1 mm, 2.6 µm	17326-102130		

真菌毒素

2020 版药典草案 9305 通则中真菌毒素检测品种扩大至 60 余种。2351 通则也按照真菌毒素种类增添了多种真菌毒素测定法。2015 版《中国药典》要求对药材，饮片和制剂中黄曲霉毒素 B1 (AFB1) B2 (AFB2)，G1 (AFG1)、G2 (AFG2) 建立高灵敏度分析检测方法，其中黄曲霉毒素 B2, G2 最低浓度点 0.04 ng/mL, 黄曲霉毒素 B1, G1 最低浓度点是 0.12 ng/mL。赛默飞 TSQ Altis 三重四极杆质谱检测灵敏度高，检测限均小于 1 ppt。



AFB1, AFB2, AFG1, AFG2 化合物的色谱图 (LOQ, 进样体积 5 μL)

2351 真菌毒素测定法耗材配置推荐

测定项目	供试品溶液的制备		色谱柱	
	产品描述	货号	第一法 (HPLC 法)	第二法 (LCMSMS 法)
一、黄曲霉毒素测定法 (以黄曲霉毒素 B1、B2、G1 和 G2 总量计)	黄曲霉毒素总量检测柱, 3mL, 20/包	60105-103-B	Acclaim 120 C18, 5 μm, 4.6 x 150 mm (PN: 059148)	Hypersil Gold aQ 1.9 μm, 2.1 x 100 mm (PN: 25002-102130) 或 Accucore aQ, 2.6 μm, 2.1 x 100mm (PN: 17326-102130)
二、赭曲霉毒素 A 测定法	赭曲霉毒素免疫亲和柱, 3mL, 20/包	60105-105-B		
三、玉米赤霉烯酮测定法	玉米赤霉烯酮免疫亲和柱, 3mL, 20/包	60105-106-B		
四、呕吐毒素测定法	呕吐毒素检测柱, 3mL, 20/包	60105-104-B		
测定项目	供试品溶液的制备		LCMSMS 法	
五、展青霉素测定法	6g MgSO ₄ , 1.5g NaOAC, 50/box	60105-335-B	Hypersil Gold aQ, 1.9 μm, 2.1 x 100 mm (PN: 25002-102130) 或 Accucore aQ, 2.6 μm, 2.1 x 100 mm (PN: 17326-102130)	
	HyperSep Retain PEP, 200mg, 6ml 固相萃取小柱 30/包	60107-212		
六、多种真菌毒素测定法 (黄曲霉毒素 B1、B2、G1、G2, 赭曲霉毒素 A, 呕吐毒素, 玉米赤霉烯酮, 伏马毒素 B1、B2 及 T-2 毒素)	HyperSep Retain PEP, 60mg, 3ml 固相萃取小柱 50/包	60107-203		
六法通用耗材	Titan3, 17MM 过滤器, 绿色, 0.2 μm, PTFE (亲水性), 200/包 (PN: 42213-NPL)			

重金属

2020 药典三次征求意见稿针对重金属在不同价态表现出不同的药理和毒性作用的特点，逐渐修订完善了汞和砷元素形态及其价态测定法，可以说，经过修订和完善，我国 2020 年版药典重金属及有害元素检测可达到国际先进的水平。征求意见稿中四部通则 2322 采用高效液相色谱 - 电感耦合等离子质谱法测定供试品中汞、砷元素形态及价态。



砷汞价态分析——ICPMS

安宫牛黄丸是我国传统药物中最负盛名的急症用药，是中医治疗高热症的“瘟病三宝”之一。安宫牛黄丸具有清热解毒、镇惊开窍的功效。主治瘟病高热、神昏，中风、口眼歪斜、筋脉牵引、痰痲壅盛。

朱砂又称辰砂、丹砂、赤丹、汞沙，是硫化汞（化学品名称：HgS）

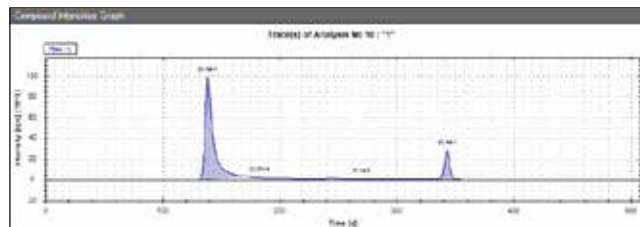
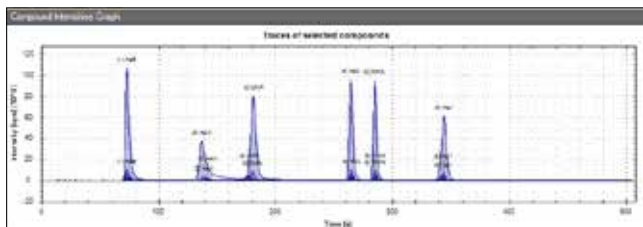
雄黄，是四硫化四砷（As₄S₄）的俗称，又称作石黄、黄金石、鸡冠石

【处方】

牛黄 100g	水牛角浓缩粉 200g
麝香或人工麝香 25g	珍珠 50g
朱砂 100g	雄黄 100g
黄连 100g	黄芩 100g
栀子 100g	郁金 100g
冰片 25g	

砷形态

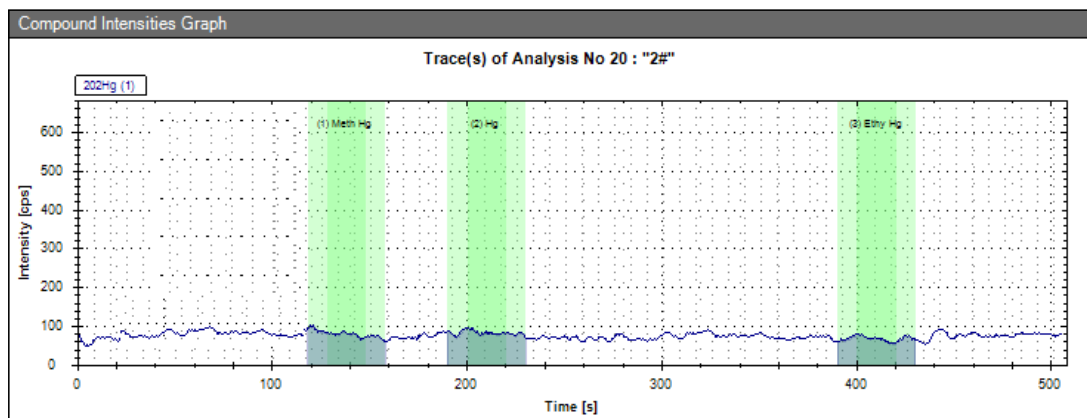
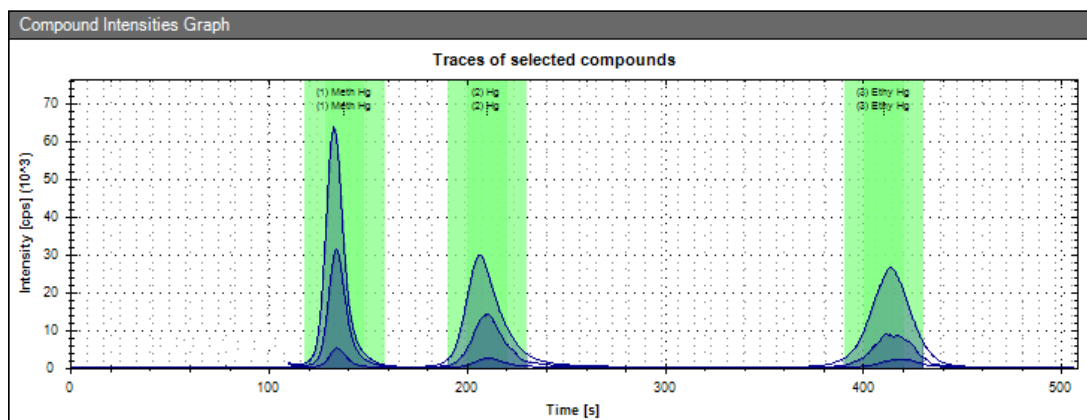
Parameter	Value
色谱柱	IonPac AS7 (4 × 250 mm)
流动相	A 相 5 mmol 碳酸铵 ; B 相 100 mmolL
洗脱方式	梯度
流速	1.0 mL/min
进样方式和进样量	20 μL 自动进样



mg/kg	AsB	AsIII	DMA	AsC	MMA	AsV	total
20160611-1	ND	263.2	ND	ND	ND	34.8	298.0
20160611-2	ND	269.3	ND	ND	ND	36.3	305.6
20160705-1	ND	99.4	ND	ND	ND	10.8	110.2
20160705-2	ND	97.1	ND	ND	ND	10.1	107.2

汞形态

Parameter	Value
色谱柱	Acclaim C18 2.2 um, 2.1*50mm (PN: 068981)
流动相	60 mM 乙酸铵, 5% 甲醇, 0.1% 的 2- 巯基乙醇
洗脱方式	等度
流速	0.4 mL/min
进样方式和进样量	20 µL 自动进样

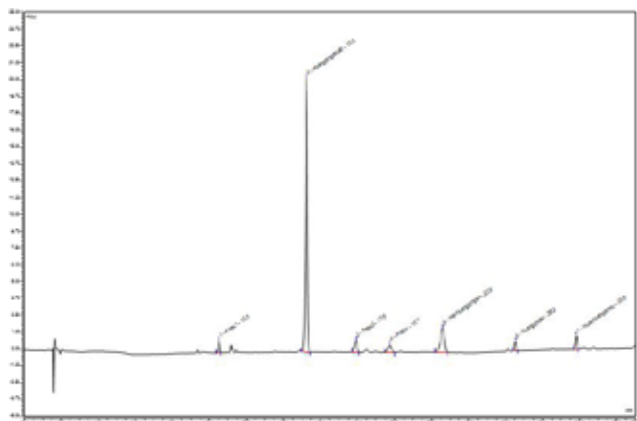


mg/kg	甲基汞	Hg2+	乙基汞	汞形态
20160611-1	ND	ND	ND	<1
20160611-2	ND	ND	ND	<1
20160705-1	ND	ND	ND	<1
20160705-2	ND	ND	ND	<1

- 赛默飞联用方案针对药典要求的 As、Hg 形态分析给出了很好的分离效果 (基线分离)
- 分开时间短提高检测效率

有效性方面：强化中药标准的专属性和整体性，不断创新和完善中药分析检验方法。推广指纹和特征图谱、多成分含量测定等整体控制中药成分的检测技术；加强以替代对照品为对照的多成分定量分析技术研究，包括以内标或自身内标、对照提取物为对照的多成分含量测定等。

黄芩特征图谱分析



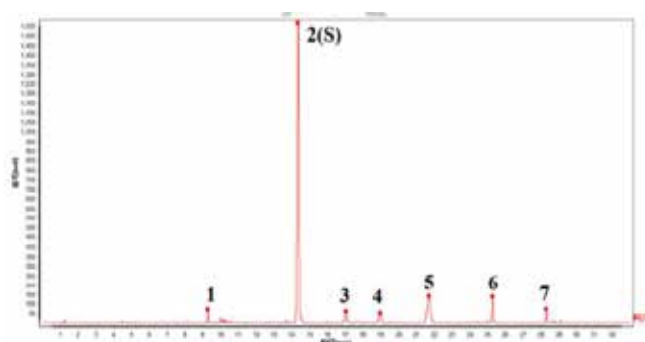
峰 2 (S)：黄芩苷；峰 5：汉黄芩苷；峰 6：黄芩素；峰 7：汉黄芩素

黄芩供试品特征峰相对保留时间结果

特征峰编号	保留时间 /min	公示稿 相对保留时间规 定值	实验测试 相对保留时间 *
1	10.5	0.65	0.69
2 (S)	15.2	/	/
3	17.9	1.19	1.18
4	19.7	1.32	1.30
5	22.6	1.51	1.49
6	26.5	1.76	1.74
7	29.8	1.97	1.96

* 公示稿规定：特征峰相对保留时间应在规定值的 $\pm 10\%$ 之内

葛根特征图谱分析



峰 3 (S)：葛根素；峰 8：黄豆苷元

葛根供试品特征峰相对保留时间结果

特征峰编号	保留时间 /min	公示稿 相对保留时间规 定值	实验测试 相对保留时间 *
1	3.1	0.40	0.39
2	4.7	0.62	0.59
3 (S)	7.9	/	/
4	9.4	1.18	1.19
5	10.9	1.35	1.38
6	12.2	1.41	1.54
7	16.1	2.01	2.04
8	18.6	2.20	2.35

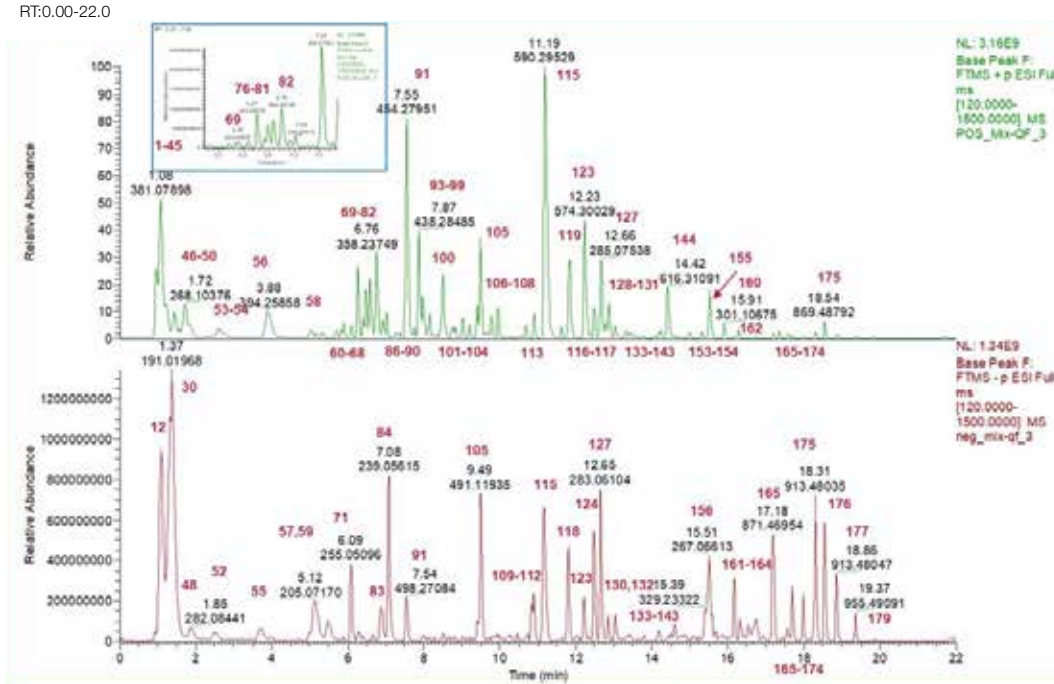
附子黄芩配伍分析

用 Q Exactive 高分辨质谱对附子单煎组、黄芪单煎组、附子黄芪合煎组、附子黄芪混合的化学成分进行系统分析，以期对黄芪对附子的解毒机理提供物质基础。

利用 Compound Discoverer 软件，结合标准中药数据库，共鉴定 179 种可能的成分，主要为氨基酸、生物碱、黄芪皂苷、黄酮类。附子黄芪合煎组中可见乌头碱、新乌头碱等双酯型乌头碱含量降低，表明合煎组的减毒机制。



Thermo Scientific Q Exactive 系列



共鉴定 179 种可能的成分

色谱柱选择:

在中药分析过程中，搭配使用高、低碳载量 C18，耐纯水 C18，和核壳型 C18，可以缩短方法开发时间，并获得更加可靠的分析方法。赛默飞特别为中药客户搭配了不同种类的耗材方法包：



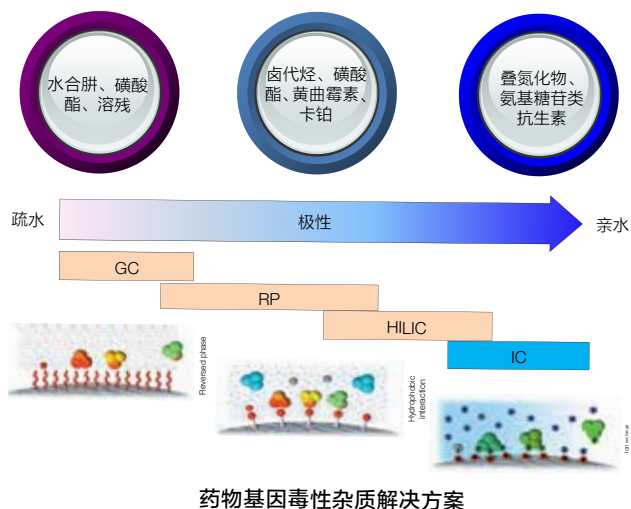
	色谱柱	特色
高性能方法包	Acclaim 120 C18	保留强，分离能力高，稳定性高 典型应用：藿香正气胶囊（水，口服液），生脉胶囊，双黄连颗粒（口服液、片、栓）
	Hypersil GOLD aQ	耐 100% 水，可同时分析极性待测物 典型应用：地黄
高性价比方法包	Umsil C18 (3)	低碳载量，分析速度快，峰形佳
	Betasil C18	高碳载量，分离能力强 典型应用：荨麻
快速方法包 (用于 HPLC)	Accucore C18 2.6um	核壳柱，柱效高，背压低，分析速度快 典型应用：人参、三七皂苷
	Accucore Vanquish C18+	核壳柱，高柱效，耐压高，分析速度快 典型应用：天冬
快速方法包 (用于 UHPLC)	Gold Vanquish(C18,aQ)	峰形佳，高柱效，耐高压，灵敏度高 典型应用：半夏、丝瓜络
	Acclaim Vanquish	高重现性，高保留，高载样量 典型应用：山竹皮

基因毒性杂质

2020年版《中国药典》四部通则增修订内容（第四批）中新增《遗传毒性杂质控制指导原则审核稿》，对药物遗传毒性杂质的危害评估、分类、定性和限值制定进行了指导。

近年来，一系列基因毒性杂质风波事件加之国内外各大法规的严格要求，将此类杂质的风险评估和分析检测提到了紧迫的位置。

如何应对新版药典及分析挑战？



以缬沙坦及雷尼替丁事件的罪魁祸首--N-亚硝基二甲胺（NDMA）为例，有以下方案推荐。

一、Q Exactive™ 高分辨质谱方法

本方案充分利用 Q Exactive 静电场轨道阱高分辨质谱保持高分辨的情况下不损失定量灵敏度的特点，运用 PRM(平行反应监测) 及 SIM (选择离子监测) 同时扫描来实现基因毒性杂质的定量；再根据 Q Exactive 系列质谱能够实现快速正负切换的特点，方法采用正负切换进行扫描，从而达到一针同时分析 6 个基因毒性杂质。定量时分辨率均在 35000 以上，从而使方法的专属性极强，能够有效排除基质或背景的干扰。

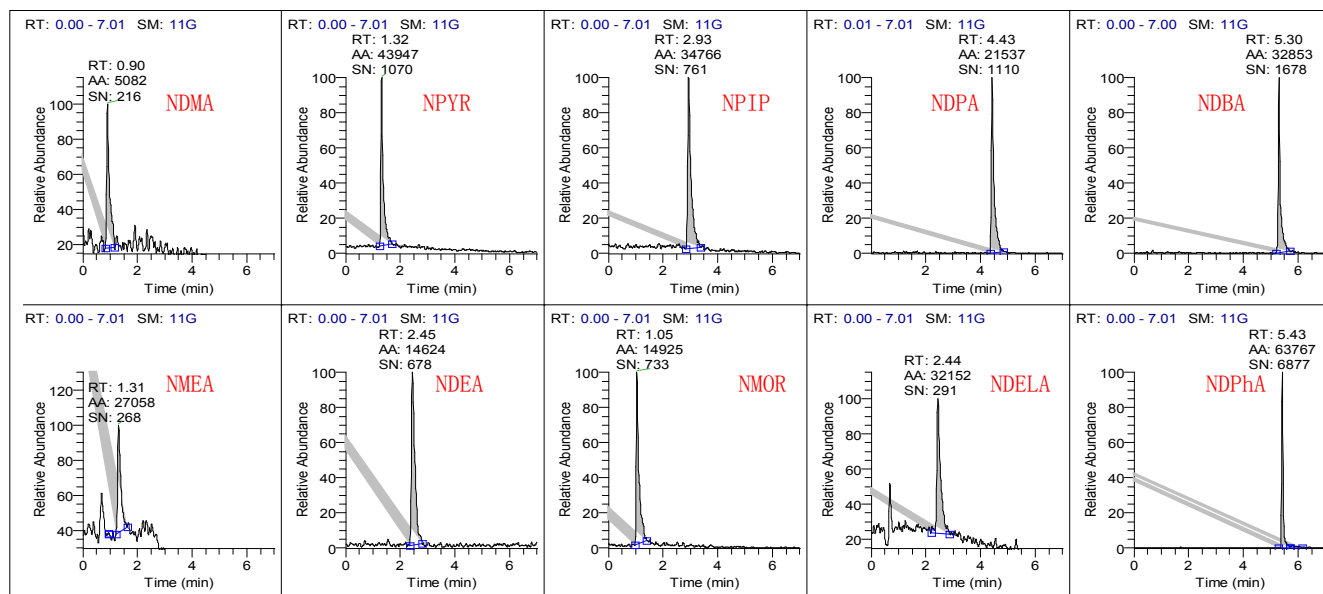
色谱柱: Hypersil Gold Phenyl
4.6 mm × 100 mm, 3.0 μm
(P/N: 25903-104630)



方法灵敏度如下所示：

	NDMA	NDEA	NEIPA	NDIPA	NDMA	NMBA
LOD (ng/mL) (ppm)	0.10	0.32	0.05	0.15	0.10	0.20
	0.005	0.016	0.003	0.008	0.005	0.010
LOQ (ng/mL) (ppm)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Range (ng/mL) (ppm)	1.0-100	1.0-100	1.0-100	1.0-100	1.0-100	1.0-200
	0.05-5.0	0.05-5.0	0.05-5.0	0.05-5.0	0.05-5.0	0.05-10.0

混标样品特征图谱如下图所示：



从上图中可以看出建立的方法灵敏、快速和稳定，色谱峰形良好，同时具备优异的重现性，可以满足药品中日常分析 N-亚硝基类基因毒性杂质的检测要求。

二、TSQ Fortis LC-MS 方法

三重四极杆质谱 TSQ Fortis 针对基因毒性物质 10 个 N-亚硝基化合物建立稳定灵敏的分析方法。该方法在电喷雾离子化 (ESI) 条件下即可进行有效检测分析，试验结果优异，该方法稳定、快速、满足日常微量基因毒性物质 N-亚硝基类化合物的分析要求。

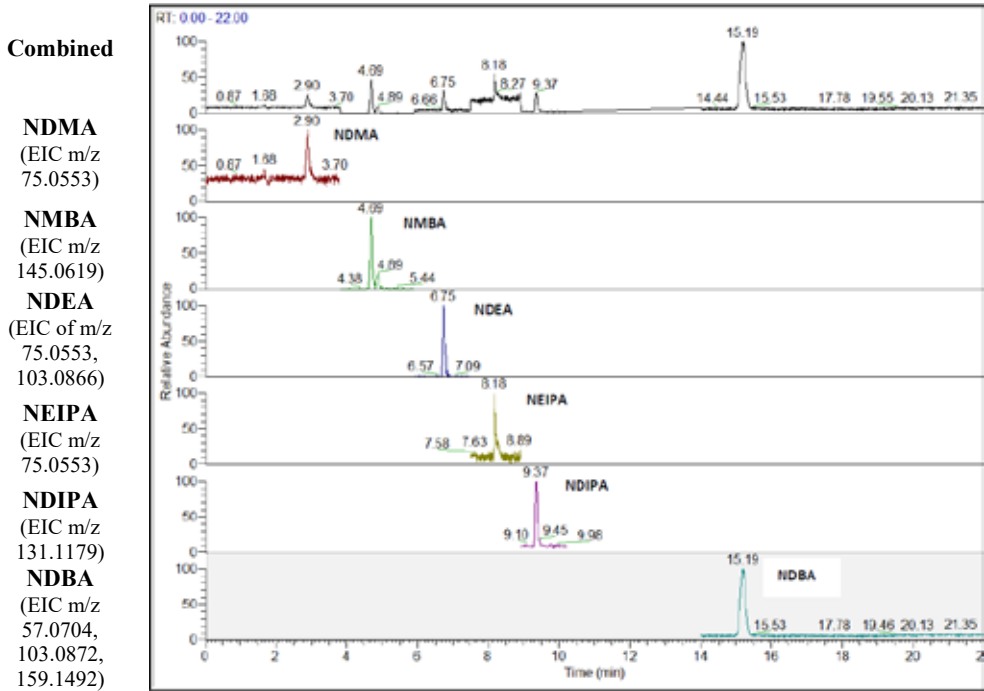
色谱柱：Hypersil Gold AQ 2.1 mm × 100 mm, 1.9 μm (P/N: 25002-102130)



方法灵敏度如下所示：

化合物	简称	检测限 (PPB)	线性范围	5ppb RSD%	50ppb RSD%	500ppb RSD%
N-二甲基亚硝胺	NDMA	1	2-1000 ng/mL	3.77	1.76	1.28
N-亚硝基甲基胺	NMEA	1	2-1000 ng/mL	3.58	1.06	1.15
1-亚硝基吡咯烷	NPYR	0.2	0.5-1000 ng/mL	2.87	2.33	1.69
N-亚硝基二乙胺	NDEA	0.5	1-1000 ng/mL	4.9	1.61	0.73
N-亚硝基哌啶	NPIP	0.5	1-1000 ng/mL	4.5	2.46	0.4
N-亚硝基吗啉	NMOR	0.2	0.5-1000 ng/mL	4.23	2.22	2.81
N-亚硝基二丙胺	NDPA	0.1	0.5-1000 ng/mL	4	2.07	1.39
N-亚硝基二正丁胺	NDBA	<0.1	0.1-1000 ng/mL	2.91	1.09	0.84
N-亚硝基二苯胺	NDPhA	<0.1	0.1-1000 ng/mL	4.35	1.1	1.71
二乙醇亚硝胺	NDELA	1	2-1000 ng/mL	4.91	2.8	3.73

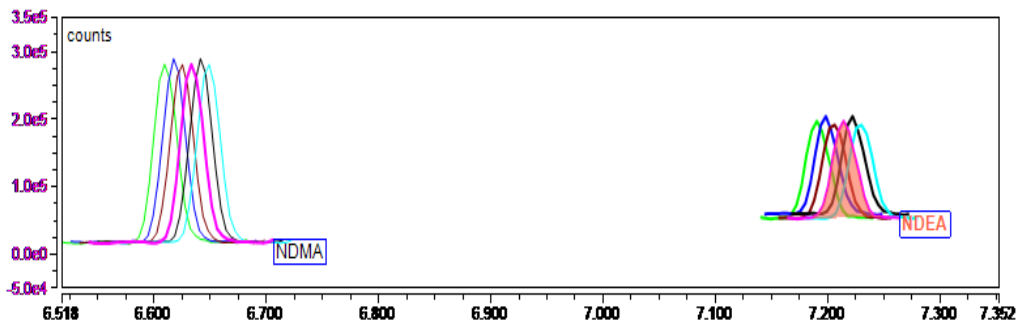
混标样品特征图谱如下图所示：



NDEA 标准溶液 2ng/mL 连续进样 7 针，峰面积 RSD 值为 1.51%，方法稳定性好。

三、ISQ 7000 GC-MS+TriPlus 500 方法

采用 ISQ 7000 气质联用仪，结合新一代 TriPlus 500 顶空自动进样器，进行测试。连续 6 针进样 0.050 μg/mL 标准样品的结果，NDMA 和 NDEA 的 RSD 分别为 2.38% 和 2.14%；远优于一般方法学要求的 5% 的要求。

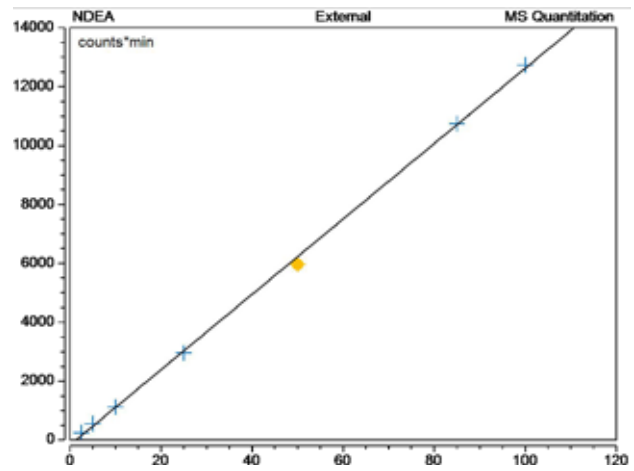
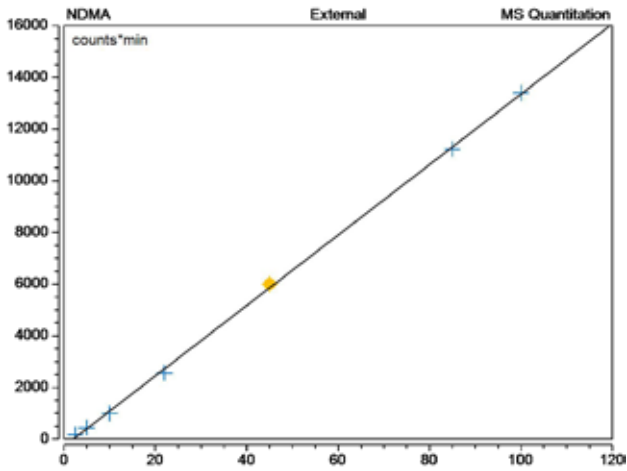


0.050μg/mL 亚硝酸标准溶液连续进样色谱图叠加

色谱柱：TG-WaxMS
30 m*0.25 mm*0.25 μm
(P/N: 26088-1420)

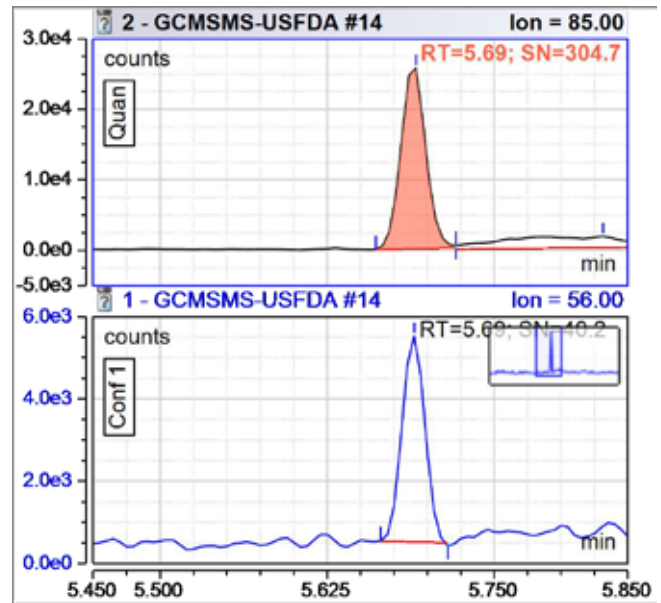
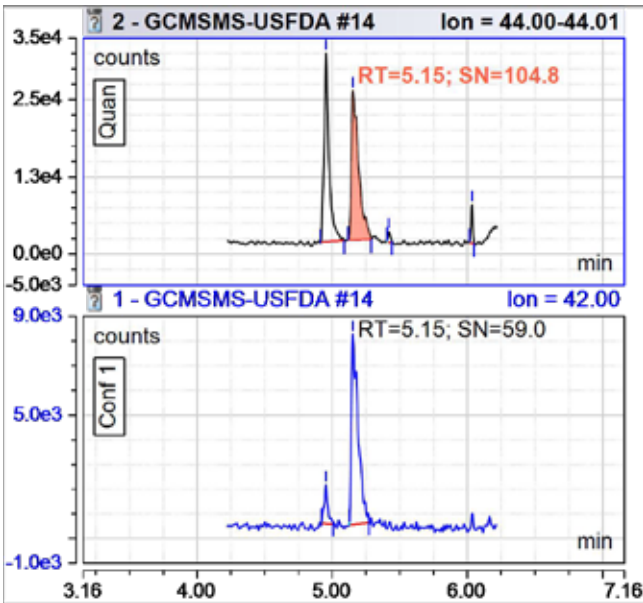
四、TSQ 9000 GC-MS/MS 方法

该方法具有液体进样法的高灵敏度，而且 GCMSMS 的 SRM 模式能有效排除复杂基质的干扰，特别适用于原料药、成品药等复杂基质。



NDMA 和 NDEA 的线性曲线 (1-100 ng/mL 范围)

化
药



灵敏度测试溶液 (5ng/mL) 的色谱质谱图

LOQ 为 : NDMA 5 ppb NDMA 1.6 ppb (药品中)

线性: 0.2-100 ppb NDMA > 99.9% NDEA > 99.9%

重复性: 5 ppb 6 针 NDMA 2.74% NDEA 2.83%

回收率 (5 ppb 加标) : 80.3% - 110%

离子色谱法自 2010 年进入中国药典附录以来，在离子型药物和杂质的检测中发挥了越来越大的作用。仿制药一致性评价，离子色谱法成为制剂中阴、阳离子组成及含量测定最便捷的方法；药物基因毒性杂质分析，离子色谱法在不易被 LC 和 GC 测定的难挥发离子型物质分析中展现了突出的优势。

随着《中国药典》2020 年版编制工作的即将收官，近期大量新的通则和药品标准的增修订内容在国家药典委员会网站上公示，其中也不乏离子色谱法的使用。

2020 版药典中的离子色谱新方法

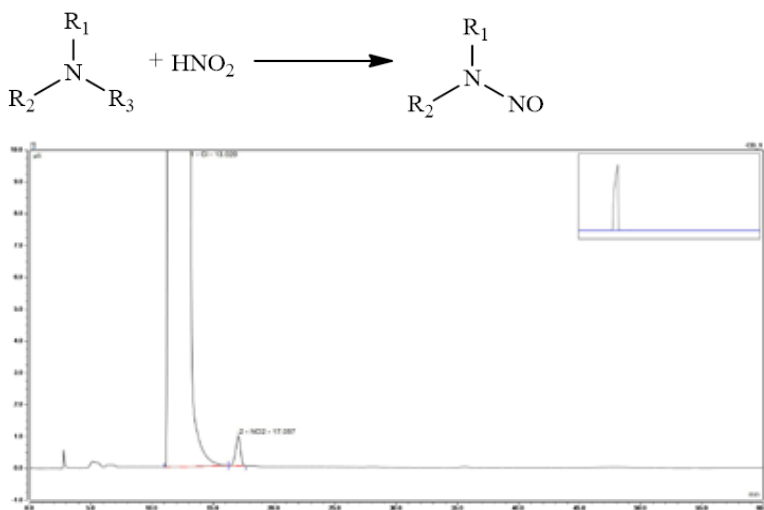
药品名称	药品类别	检测项目	色谱柱
甲硝唑氯化钠注射液	化学药	亚硝酸根	AS18
甲硝唑注射液	化学药	亚硝酸根	AS18
甲硝唑葡萄糖注射液	化学药	亚硝酸根	AS18
单抗	生物制品	N 糖谱测定法	CarboPac PA200
托吡酯片	化学药	硫酸盐和氨基磺酸盐	AS18
注射用洛铂	化学药	乳酸	AS9-HC
洛铂	化学药	乳酸	AS9-HC
羧甲淀粉钠	辅料	氯乙酸	AS11-HC
乳糖玉米淀粉共处理物	辅料	有关物质	CarboPac PA20

实例一：甲硝唑注射液中亚硝酸根的测定

亚硝胺类化合物的来源与原料药的生产工艺密切相关。仲胺类化合物与亚硝酸盐在酸性环境中可生成亚硝胺类化合物（如图）。因此，亚硝酸根的存在成为药物亚硝胺污染的潜在风险之一。

药典委员会公布的涉及亚硝酸根检测的品种有：甲硝唑氯化钠注射液、甲硝唑注射液、甲硝唑葡萄糖氯化钠注射液等三种。含氯注射液中氯离子的含量高达 9000 μg/mL，氯离子与亚硝酸根在色谱柱上的保留相近，分离难度较大。

我们推荐采用大容量 AS18 IC 色谱柱和 Aquion RFIC 的方案。

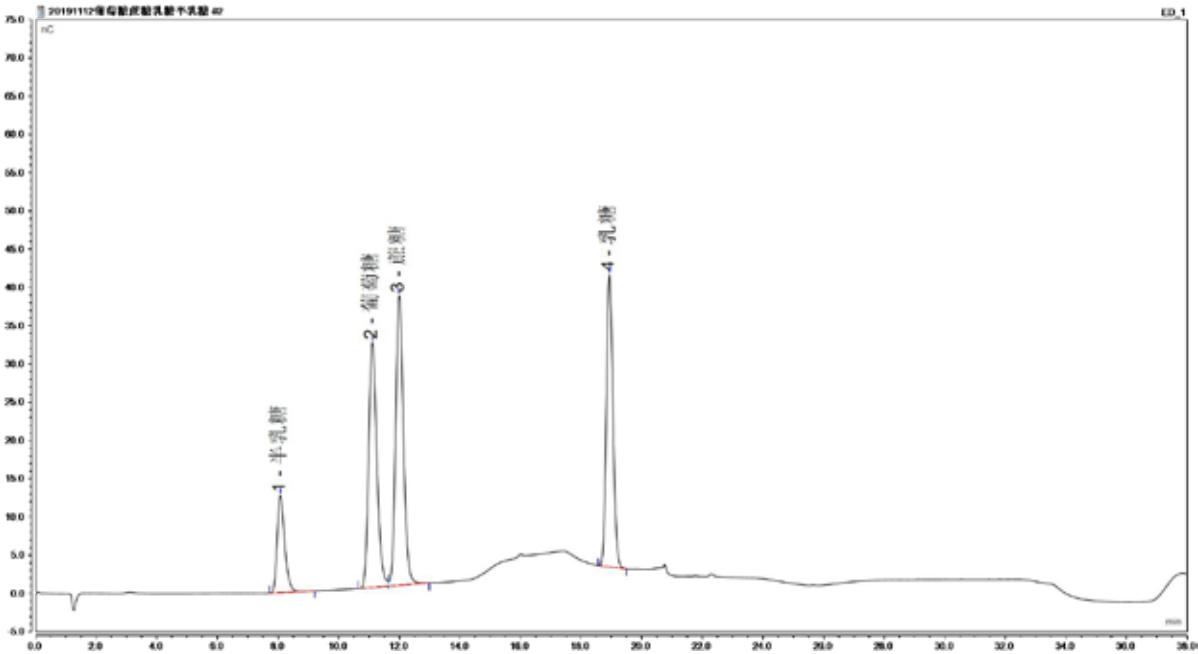


集成免试剂淋洗液发生（RFIC-EG）原创经典技术，给用户带来更便捷、绿色的高效色谱分析体验。系统启动快速、性能可靠稳定，适用于食品、药物、环保及研究实验室等广泛领域。

Dionex™ Aquion™ RFIC 系统

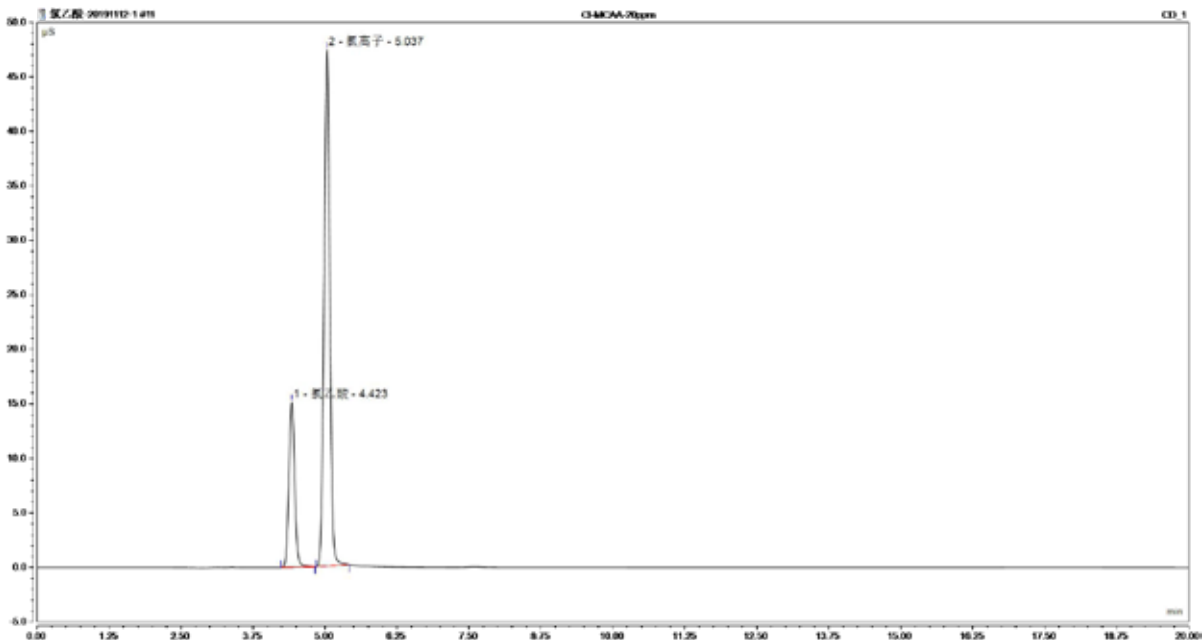
实例二：乳糖玉米淀粉共处理物 - 有关物质测定

乳糖玉米淀粉共处理物是一种新型辅料，系由乳糖与玉米淀粉在水中共混，经喷雾干燥制得的共处理物。有关物质为除乳糖外的低聚糖，如蔗糖、葡萄糖、半乳糖等。CarboPac PA20 色谱柱对于单糖、二糖、低聚糖等糖类化合物有良好的分离度。使用金电极和安培检测器进行检测，可得到高灵敏度和良好的重现性，保证实验结果的准确可靠。



实例三：羧甲淀粉钠中氯乙酸的测定

羧甲淀粉钠是一种常用的药用辅料，为淀粉在碱性条件下与氯乙酸作用生成的淀粉羧甲基醚的钠盐。氯乙酸作为卤代乙酸的一种，具有潜在的致癌性，在食品、环境、药品等行业中被广泛关注。离子色谱法可分析痕量的氯乙酸，IonPac AS11-HC 色谱柱对于样品中的氯乙酸和氯离子有良好的分离。



《中国药典》2020版四部总则针对药用辅料及药包材有以下要求：完善药用辅料和药包材标准体系，加强药用辅料、药包材通用性要求和指导原则的制定；建议以保障制剂终产品质量为目标的药用辅料、药包材质量控制技术要求和质量控制体系，配合做好药用辅料、药包材与药品关联审评审批制度改革的技术支撑和保障工作。增加常用药用辅料和关键药包材标准的收载，推进成熟的新型药用辅料和药包材标准的收载，促进药用辅料和药包材品种的更新升级。进一步加强对药用辅料和药包材安全性的控制，并与国际相关要求保持一致。

赛默飞色谱质谱及痕量元素分析产品，以其完整的产品线和多样的检测手段，可为药用辅料及药包材的分析检测创造出全新的可能性。

辅料分析

药用辅料类别及赛默飞分析检测解决方案

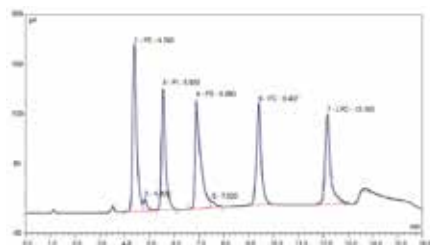
辅料分类	功能	常见药用辅料 (2015版药典收录)	赛默飞色谱及痕量元素分析检测解决方案	
			辅料分析	辅料中杂质 / 有害物质分析
稀释剂	增加重量和体积，利于成型和分剂量	淀粉、糊精、蔗糖、乳糖、甘露醇	<ul style="list-style-type: none"> 环糊精 (IC) 甘露醇/乳糖/棕榈酸/脂肪酸(HPLC-CAD) 	
缓释剂	使药物有效成分根据需要逐步释放，保证药效	聚酰胺、聚酯、胶类、空心纤维、甘油酯类	<ul style="list-style-type: none"> 甘油酯类TAG和DAG (HPLC-CAD) 	
载体(膏体/软膏基质)	乳化作用、药物有效成分的载体 (外用药)	脂肪醇、棕榈酸、脂肪酸、聚乙二醇	<ul style="list-style-type: none"> 脂肪醇/棕榈酸/脂肪酸(HPLC-CAD) 	<ul style="list-style-type: none"> 淀粉中的乙二醇 (IC)
湿润剂	润湿物料，以产生足够强度的黏性，利于制成颗粒	水、乙醇	<ul style="list-style-type: none"> 维生素K3中的乙醇、正丁醇 (GC) 发酵液中的乙醇 (GC) 水中甘油，二苯酮，N,N-二甲基甘氨酸 (GC) 氨茶碱片中的乙二胺 (IC) 硫酸依替米星中的亚硫酸根 (IC) 甘氨酸测定 (HPLC) 哌拉西林中的PEG-400 (HPLC-CAD) 注射液中的吐温-80 (HPLC-CAD) 蛋白药物中的吐温-20 (HPLC-CAD) 非离子型表面活性剂吐温-20,吐温-80和 Triton X-100 (HPLC-CAD) 维生素K3中的乙醇、正丁醇 (GC) 发酵液中的乙醇 (GC) 	<ul style="list-style-type: none"> 硫酸铵中的痕量阴离子 (IC) 乳酸中的乙醇酸 (IC) 几丁糖中的氯乙酸 (IC) 棕榈酸中的杂质(HPLC-CAD) 药用辅料油中的磷脂(HPLC-CAD) 生物缓冲液中的盐酸胍与氯离子 二甲亚砜中的甲醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙酸以及N,N-二甲基甲酰胺 (GC)
溶剂/助溶剂/乳化剂	溶解药物，易于吸收	注射用水、乙醇、丙二醇、甘油、吐温、二苯酮、	<ul style="list-style-type: none"> 三氯蔗糖(HPLC-CAD) 醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯中的乙酸、琥珀酸 (HPLC) 	<ul style="list-style-type: none"> 药典方法溶剂残留 (GC) 药品中的乙醛和乙酸 (GC) 药品中挥发性物质四氢呋喃、二氧六环、二氯甲烷、乙腈、甲苯、乙醇 (GC)
包衣材料	改善片剂外观、增加药物稳定性、掩盖药物不良气味、控制药物释放部位等	丙烯酸树脂、羟丙甲纤维素、聚维酮、纤维醋酸酯	<ul style="list-style-type: none"> 淀粉中的乙二醇 (IC) 	<ul style="list-style-type: none"> 生理盐水中的杂质元素 (ICP-MS)
崩解剂	促进片剂在胃肠液中迅速崩解成小粒子，易于吸收	干淀粉、羟甲基淀粉钠、交联聚维酮	<ul style="list-style-type: none"> 代替肝素钠中的硫酸根 (IC) 	<ul style="list-style-type: none"> 药物中的金属元素 (AN 43100, AN 43143, AN 43174, ICP-MS)
吸收剂	吸收片剂中的挥发油等液体成分，保持干燥，以利于制成片剂	硫酸钙、碳酸氢钙、氧化镁、碳酸钙		<ul style="list-style-type: none"> 隐形眼镜护理液中的汞元素 (AN 43141, ICP-MS)
粘合剂	使无黏性或低黏性物料聚集成颗粒	羟丙甲纤维素HPMC、聚维酮PVP、淀粉浆、糖浆	<ul style="list-style-type: none"> 2015版药典共聚维酮 (HPLC-UV) 	<ul style="list-style-type: none"> 明胶中的铬 (AA)
润滑剂	使片剂在压片时顺利加料和出片，减少药品成型中的摩擦力	硬脂酸镁、滑石粉、氢化植物油、聚乙二醇、微粉硅胶	<ul style="list-style-type: none"> 哌拉西林中的PEG-400(HPLC-CAD) 	
着色剂	改善片剂外观，便于识别	二氧化钛、日落黄、亚甲蓝、药用氧化铁红	<ul style="list-style-type: none"> 饮品中的8种色素 (HPLC) 	
缓冲剂	维持合适的pH值，保持主药安全、稳定、有效	盐酸、乳酸、氢氧化钠、枸橼酸、枸橼酸钠；酒石酸、酒石酸钠	<ul style="list-style-type: none"> 头孢唑林中的乳酸和乙酸 (IC) 三七总皂苷冻干粉针剂中的阴离子 (IC) 甘氨酸 (HPLC-UV) 	<ul style="list-style-type: none"> 化药/鱼油/眼药水中的金属元素 (ICP) 盐酸多西环素中的Pd元素 (ICP)
抗氧化剂	延缓药物制剂的氧化	亚硫酸钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠	<ul style="list-style-type: none"> 注射用绿原酸中的亚硫酸盐 (IC) 亚硫酸氢钠 (IC) 甘氨酸 (HPLC) 	<ul style="list-style-type: none"> 药物粉末中的Pd及药物溶液中的Cs (ICP)
蛋白保护剂	与金属离子络合，增强抗氧化效果	氨基酸、EDTA-Na	<ul style="list-style-type: none"> 甘氨酸 (HPLC) 	
抗菌剂	防止或抑制病原微生物发育生长	苯酚、苯甲醇、苯扎氯胺、没食子酸	<ul style="list-style-type: none"> 苯扎氯胺 (AB 237)/没食子酸/羟苯丁酯/羟苯苄酯 (HPLC) 	
等渗调节剂	调整注射液的渗透压，避免出现生理不适症状，如刺激、溶血等	氯化钠、葡萄糖	<ul style="list-style-type: none"> 丹曲林钠中的钠(HPLC) 	

通用型药用辅料分析检测解决方案——液相色谱 + 电雾式检测器联用

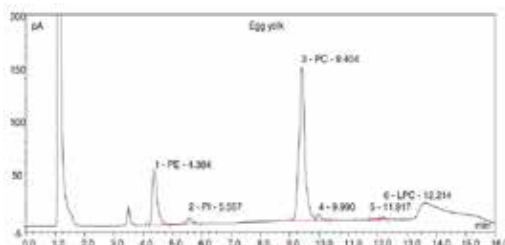
因为结构特殊性，大量的药用辅料无法使用常规紫外进行检测，而示差折光（RI）及蒸发光检测（ELSD）等通用型的检测器受限与灵敏度及线性范围等问题，给药用辅料带来大量的前处理操作及含量分析问题。

赛默飞电雾式检测器（CAD）使用独特的通用型检测技术，为辅料研究提供高灵敏度、宽线性范围、一致性响应及兼容梯度分析的解决方案。

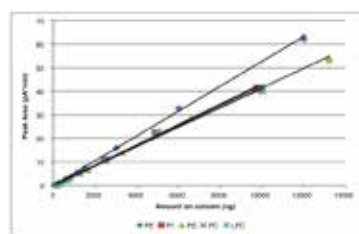
举例：蛋黄卵磷脂的测定



蛋黄卵磷脂中各种杂质的分离结果



线性考察结果



样品的测定结果

色谱柱：Hypersil Silica 3 μm, 3.0 × 150 mm (P/N: 25103-153030)

与 2015 版药典 ELSD 检测方法比较优势：（1）进样量更小，灵敏度更高；（2）方法重现性更好

可提取物 & 可浸出物解决方案

赛默飞针对药包材可提取物和可浸出物来源种类广泛及不确定的特点提供了全方位全流程的分析检测解决方案。通过分析平台与多样化的样品前处理的优化组合全面覆盖了对应多样复杂的药包材的分析检测方法，综合起来可以归结为“高效”、“可靠”、“易用”。

- 药品包装材料
- 制药一次性使用系统
- 特异添加物

 Benchtop Q Exactive	 Vanquish UHPLC	 Single Quad GCMS	 Q Exactive GC-MS/MS	 ICP-MS with Auto Dilution System	 ASE
 IC	 Consumables	 Compound Discoverer Small Molecule Structure Analysis	 Mass Frontier Spectral Interpretation	 m/zCloud HR Mass Spectral Database	 Thermo E&L Database with RT

Complete Advanced Software & Database Suite

色谱柱选择

	色谱柱	特色
杂质检测 / 含量测定（用于 HPLC）	Acclaim /Synchronis	保留强，分离能力高，稳定性高
	Hypersil GOLD	峰型对称，柱效高
溶出度实验（用于 HPLC）	Hypersil GOLD	峰型对称，柱效高，保留较弱，分析速度快
	Accucore C18 2.6um	核壳柱，柱效高，可用更短色谱柱，分析速度快
杂质分析 / 溶出度实验（用于 UHPLC）	Accucore Vanquish C18+	核壳柱，高柱效，耐压高，分析速度快
	Gold Vanquish(C18,aQ)	峰形佳，高柱效，耐压高，灵敏度高
	Acclaim Vanquish	高重现性，高保留，高载样量

生物制品

从早期研发、表征分析、工艺优化到 CMC、QC 分析，生物制品在每一个环节均存在着极其复杂的不确定性。正因如此，2020 药典从编制之初，就强调要进一步完善生物制品全过程质量控制的要求，进一步补充完善生物检测技术、方法以及相关技术指南，并与国际接轨。

为准确监控整个生物制药过程中可能存在的变化，赛默飞解决方案提供稳定准确的分析方法，从容应对药典升级，接轨国际最高标准，为您的药品申报上市保驾护航。

药物发现



Drug Discovery

药物开发



Drug Development

临床前和临床药物检测



Pre-Clinical &
Clinical Drug Testing

药品质量控制



Pharmaceutical QA/QC

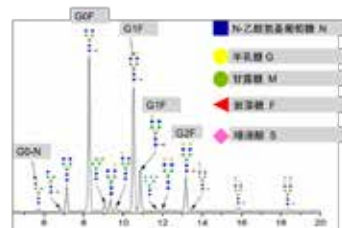
完善的产品组合，满足药典要求

赛默飞拥有业内最完善的产品组合，从肽图、完整分子量到多糖分析，同时拥有极佳性价比的 HPLC 和 IC 解决方案和专业的色谱柱等耗材，能够覆盖药典要求的生物制品表征需求。

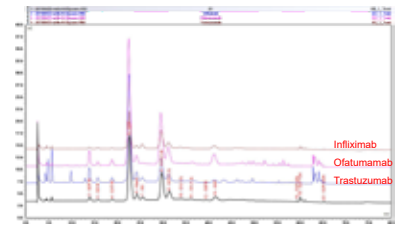
案例：多糖疫苗多糖结构分析 N-糖分析

药典征求意见稿中新增关于 N-糖检测的表述，推动多糖结构表征在相关生物制品生产过程中的规范化。对于 N-糖检测，如何选择高通量、高性价比的方案应对药典变化，赛默飞为您提供基于 HPLC 和 IC 的两套特色方案：

方法一：亲水相互作用液相色谱法



方法二：离子色谱法



分析应用的理想平台

UHPLC 色谱柱

我们拥有尽可能广泛的色谱柱，适用于生物制品的分离和鉴定，包括独特的高特异性多模色谱柱（如 GlycanPac）。



LC

使用快速、灵活、宽范围的赛默飞 UHPLC 系统及新一代 Vanquish 系列 UHPLC 可以提高液相色谱分离效率。



Orbitrap 质谱仪

采用业界一流的 Orbitrap 技术，快速分析高度复杂的蛋白质，获取超乎想像的细节信息。



信息平台

使用我们广泛的信息和软件平台控制仪器并解析数据。

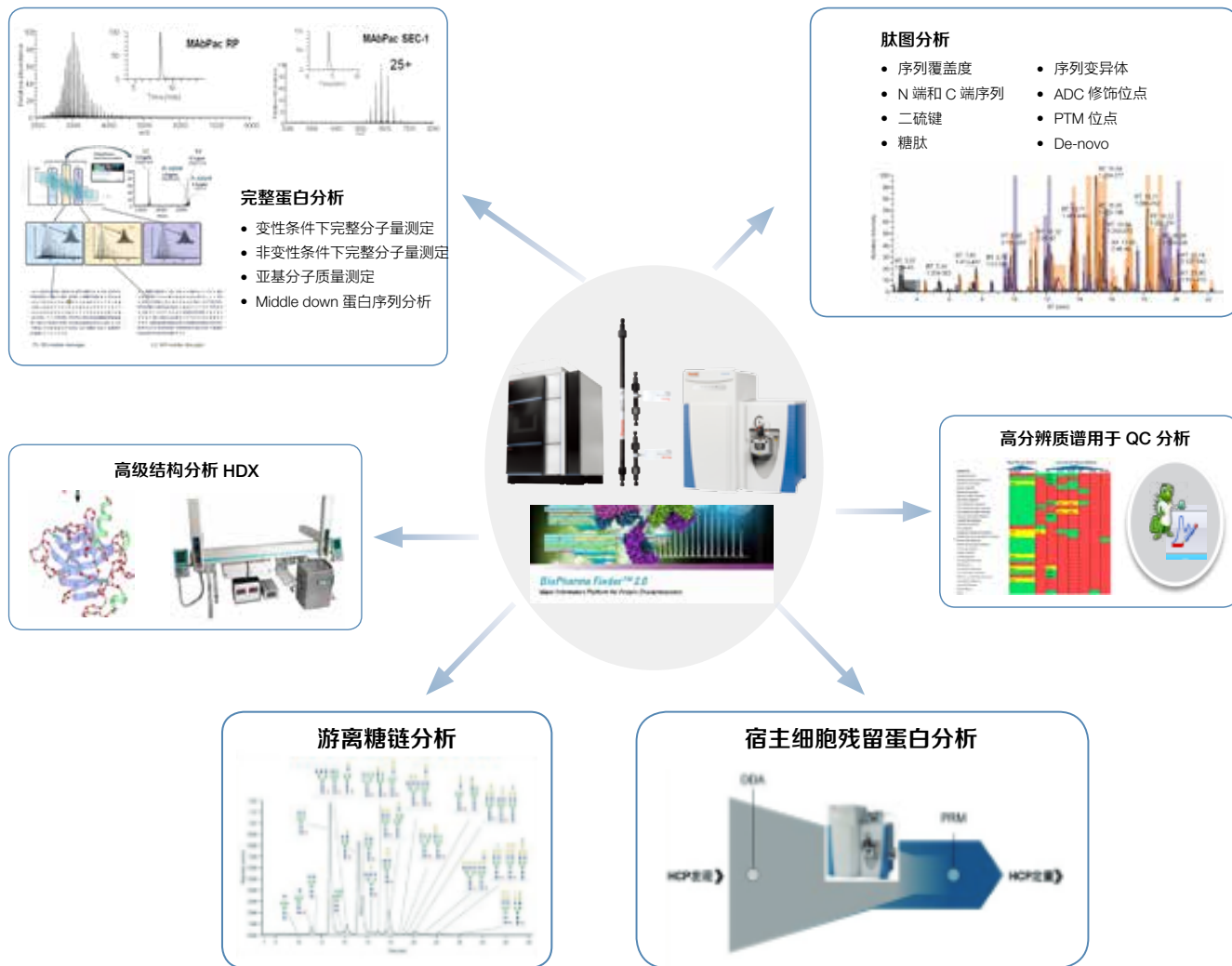


一站式生物制品解决方案，接轨国际标准

赛默飞基于 Orbitrap™ 静电场轨道质谱的生物质谱一站式解决方案，能够助力您在生物制品的全过程中，满足国际标准的严格要求。同时，结合功能强大的 BioPharma Finder 软件，简化您的分析，让您从容应对分析挑战。

如 ICH_Q6B 要求对结构鉴定和杂质的分析中，可使用质谱方法进行下属分析：

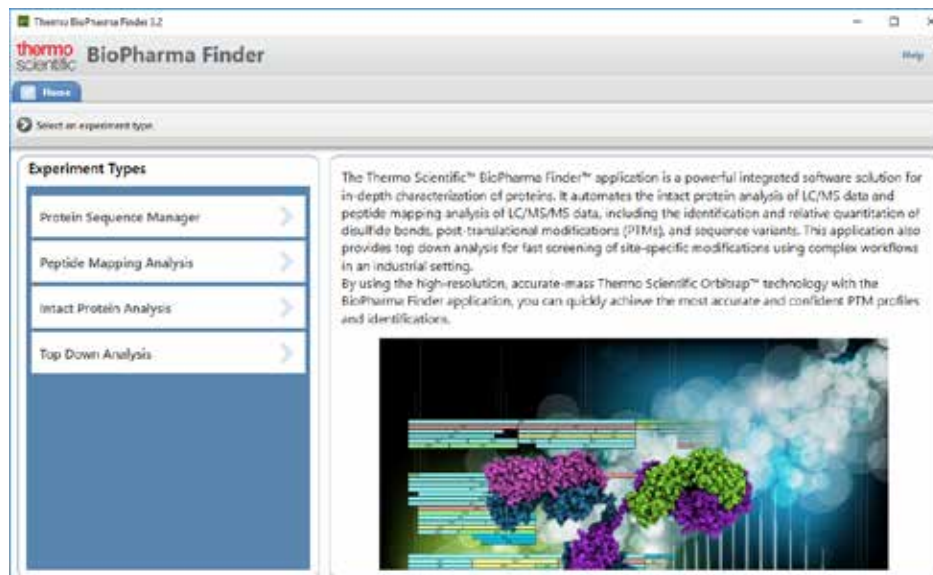
- 肽图
- 巯基和二硫键
- 糖结构
- 分子量及分子大小
- 脱酰胺
- 异构化
- 二硫键错配
- 糖基化、磷酸化等变异性



生物制品

强大、专业、全面的分析软件，从容应对分析挑战

由赛默飞与 Amgen 共同开发的专业化生物制药分析软件能帮助您一站式解决分析挑战。BioPharma Finder 集诸多强大功能于一体，涵盖蛋白分子量及相对含量计算（含不同糖型）；ADC 药物 DAR 值计算；肽图 / 蛋白氨基酸序列鉴定；翻译后修饰定性、定量；降解产物分析；杂质分析；二硫键解析；De novo 分析；解析氘交换数据等全维度，助您更便捷的应对生物制品分析挑战。



- BioPharma Finder 软件中自带近 182 种 CHO 细胞系 N-glycan 糖型；
- 带有 39 种 Human N-glycan 糖型；
- 带有 16 种 O-glycan 糖型；

超乎想象的性能，突破研发极限

特色案例 - 蛋白高级结构解析：氘交换质谱

氘交换质谱（HDX-MS），通过将蛋白质中的氢替换成氘水溶液中的氘原子。并监测其速率，揭示了溶剂中氘原子进入蛋白质特定区域能力的强弱，这个信息能够被用来解释蛋白质的三维结构和构象信息。除此之外，还能够提供蛋白 - 蛋白或者蛋白 - 受体相互作用位点以及翻译后修饰引导的构象变化信息，而这些信息对于生物制药的研究者至关重要。

HDX MS workflow 解决方案

Chronos



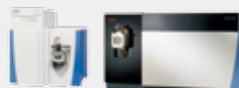
- 机械臂进行自动化批量样品操作
- 控温封闭的样品反应室
- 可编辑的 Chronos 软件
- 结合 Xcalibur 软件

DCMS Link



- 二元快速分离微流量泵
- 三元灵活流速和溶剂选择加载泵

Xcalibur



- 高分辨率 - 特异性
- 快速扫描 - 更多的数据扫描点
- 高质量精度 - 精确的定量氘吸收
- 多种碎裂方式 - 提高多肽或蛋白氨基酸序列覆盖度



- Top-down/bottom-up HDX 质谱数据分析的完整软件解决方案

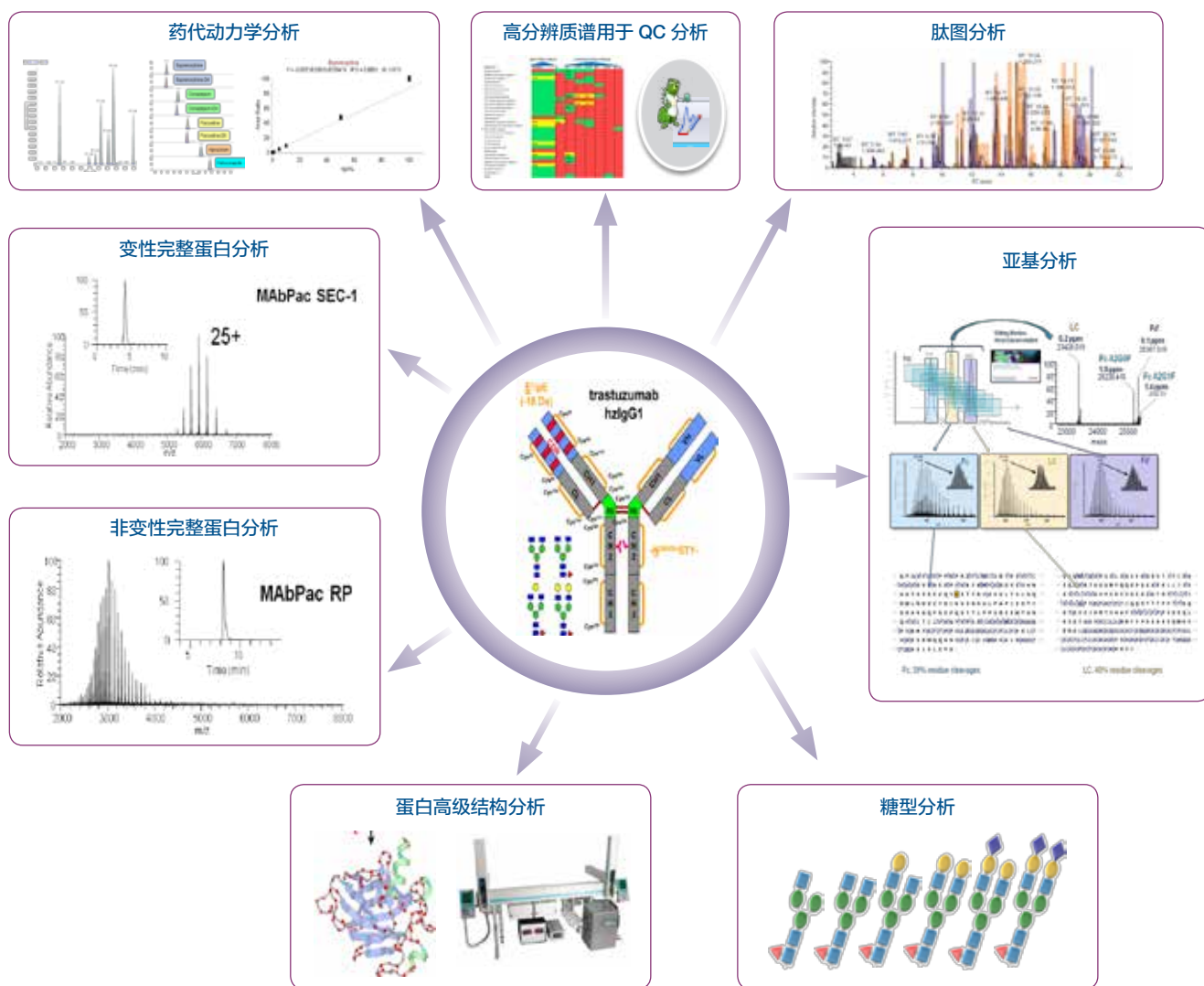
单克隆抗体

药典编制大纲明确，建立单抗类产品质量特性分析方法。而单抗类产品的表征涉及多个维度，有涉及从研发到 QAQC 的各个环节，如何满足不同环节的不同需要，同时兼顾性价比和扩展性，是生物制药企业共同的话题。

赛默飞凭借完整的产品线，提供从基础到高拓展性需求的全面应对方案。

单克隆抗体表征

在蛋白类药物（单抗、抗体药物偶联物）开发和生产的所有阶段都需要进行表征分析，包括完整分子量测定，肽图分析，糖型分析，二硫键确证，高级结构解析等。既需要满足标准的高通量、高性价比方案，又需要从工作流程到高级研发表征的特色应用。



生物制品

满足标准的完善色谱方案

单克隆抗体高通量表征：纯度、聚集体、电荷变异体、肽图、糖苷



IEC 用于电荷表征

- 糖基化
- 唾液酸化
- C- 端赖氨酸
- 脱氨基
- 谷氨酰胺环化
- 马来酰脲酸加合物
- 氧化
- 半胱氨酸化
- 硫醚相关修饰
- 琥珀酰亚胺
- 异构化

RP 用于完整蛋白变性疏水表征

- C 末端赖氨酸变异体
- N 末端谷氨酰胺环化
- N 末端谷氨酸环化
- 天冬氨酸异构体
- 天冬酰胺脱氨基
- 半胱氨酸残基
- 甲硫氨酸, 色氨酸, 半胱氨酸, 组氨酸, 赖氨酸氧化

HIC 用于疏水表征

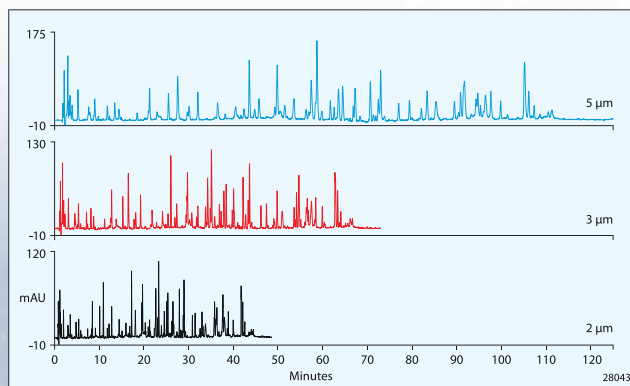
- 异构化
- 琥珀酰亚胺
- 氧化
- 氨基化
- 聚集
- 剪切

SEC 用于分子大小表征

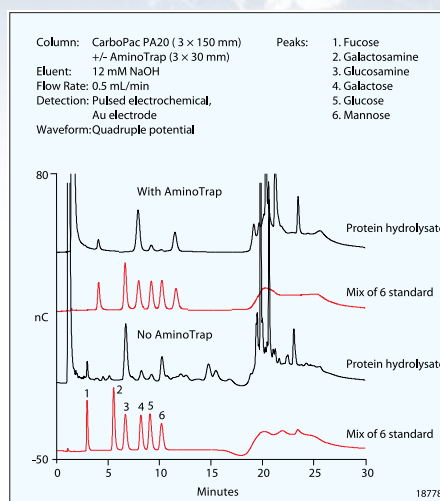
- 单体、聚集体和片段
- 在非变性条件下, 使用高盐和低盐流动相和挥发性洗脱液做 LC/MS 分析



快速肽谱分析—使用 UHPLC 和小颗粒填料



使用更小颗粒的色谱柱可在更短时间内获得相同的分辨率。实验用 2.1 X 100 mm 柱, 填料粒度分别为 5、3、2 μm, 系统为 Ultimate 3000 RSLC。



使用 AminoTrap 预柱与否对 CarboPac PA20 柱分离单抗水解产物的影响

案例推荐：单抗样品的 N- 糖分析

单克隆抗体的糖基化修饰对抗体的安全性和有效性造成影响。2020 版药典新增了单抗 N 糖谱测定法。N 糖谱测定常用的分析方法有：

液相色谱法（LC）、毛细管电泳法（CE）和高效阴离子交换色谱法（IC）。

	HILIC (2-AB)	CE-LIF (APTS)	HPAEC-PAD
标记试剂	2-AB	APTS	不需标记安培脉冲检测器
样品处理分析时间	24-36 小时	24-36 小时	24-36 小时
样品量	250 µg 单抗	250 µg 单抗	500 µg 单抗
特点	分离度高	分离度高	分离度高

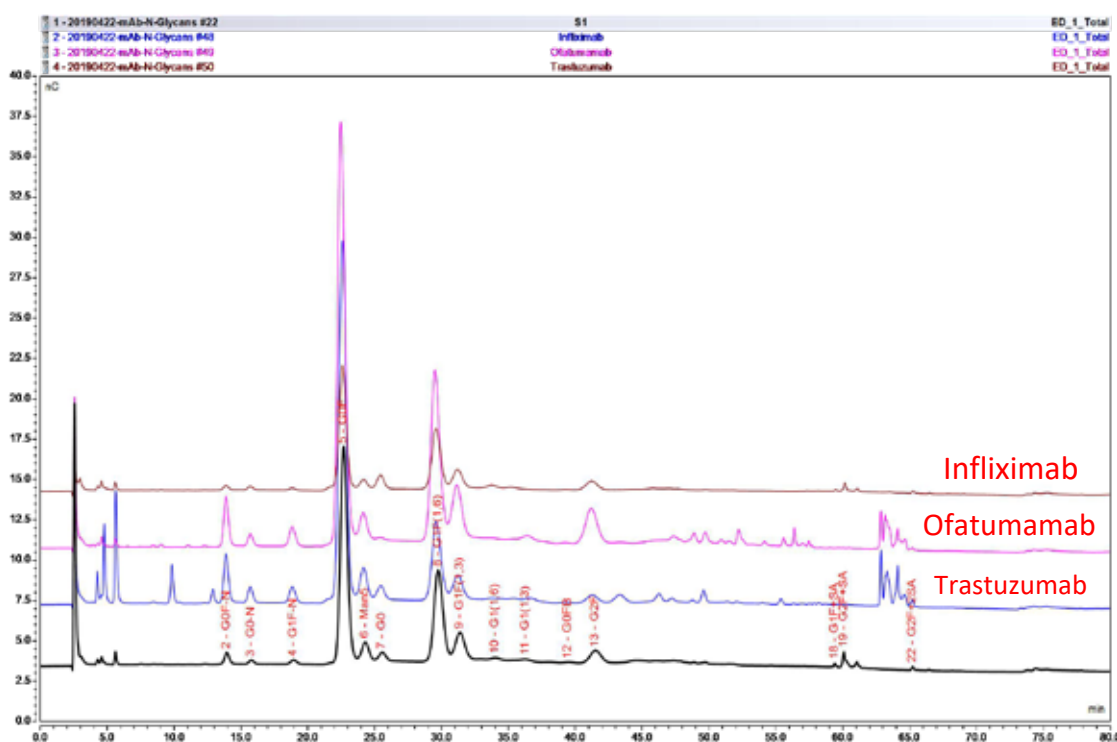
离子色谱在 2020 版药典中的新应用方法，还涉及化学药、生物制品、辅料等不同药物的杂质检测和结构分析，检测项目涵盖了糖、无机阴离子、有机酸等不同结构的化合物。赛默飞领先的离子色谱分析，不仅包括大容量、高效的离子色谱柱，自动淋洗液发生器，以及电解再生抑制器的使用，而且包括全面的药物分析解决方案，使得离子色谱的操作更加简便、快捷、高效，也使离子色谱在药物分析领域的应用得到不断拓展。

离子色谱优势：

- 无标记过程，减少唾液酸降解；
- 糖型检出覆盖率最高
- 适用于复杂唾液酸修饰糖型



ICS-6000 HPIC 系统



生物制品

适应全流程质量监控的 MAM workflow

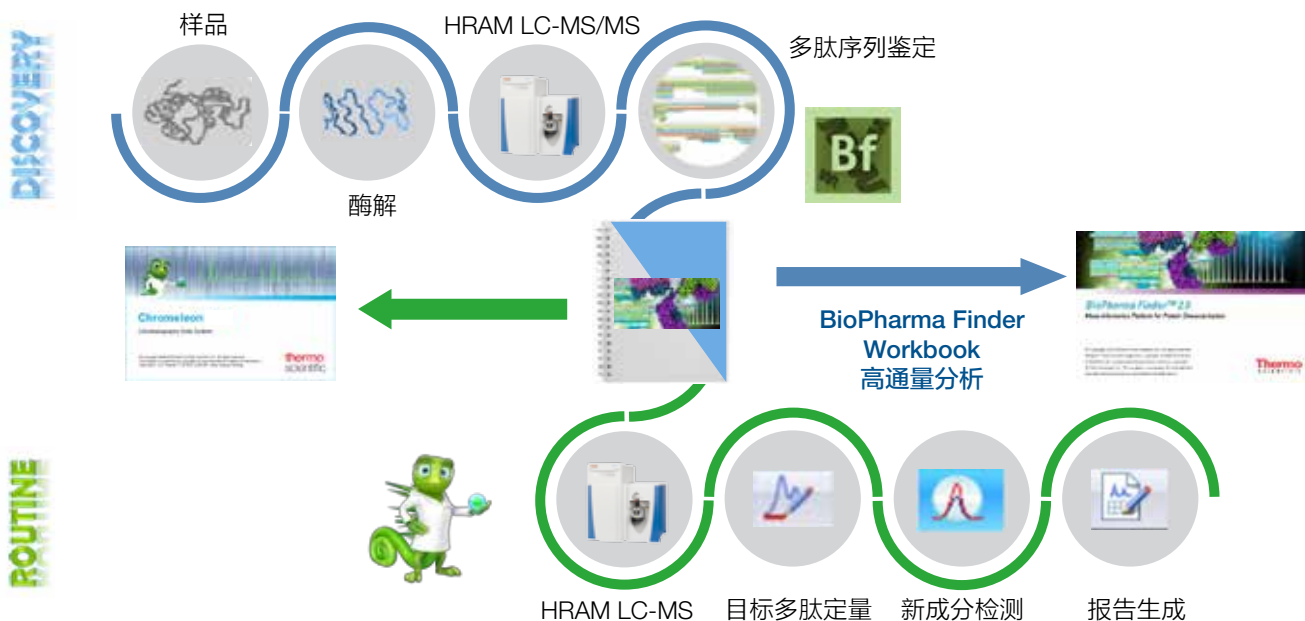
赛默飞 Orbitrap 质谱以其超高分辨率的特点在全流程质量监控方面使科学家们非常得心应手。多质量属性方法工作流程（HR Multi-Attribute Method, HR MAM）可实现从研发直至 QAQC 阶段产品质量属性的全面表征和监控。

MAM 优势

需要表征、监测的内容	MAM 方法	传统的监测方法					
Aggregate Assessment	Pep Map-MS	No	Indirect	No	No	No	No
Deamidation (Isomerization) Assessment	No	No	Indirect	No	Yes	No	No
Disulfide Isoform Assessment	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No
Glycation Assessment	Maybe	No	No	No	No	Yes	No
High Mannose Assessment	Yes	No	No	No	No	No	No
Methionine Oxidation Assessment	Yes	No	No	No	No	No	No
Signal Peptide Assessment	Yes	No	Indirect	Maybe	Maybe	Yes	No
Unusual Glycosylation Assessment	Yes	Indirect	No	No	No	No	No
CDR Tryptophan Degradation Assessment	Yes	No	No	Maybe	Maybe	No	No
Non-consensus Glycosylation Assessment	Yes	No	Indirect	No	No	No	No
N-terminal pyroGlutamate Assessment	Yes	No	Yes	No	No	No	No
C-terminal Lysine Assessment	Yes	Yes	No	No	No	No	No
Galactosylation Assessment	Yes	No	No	No	No	No	No
Dimer Assessment	Yes	Yes	No	No	No	No	No
Fragmentation (peptide bond) Assessment	No	Maybe	No	No	No	No	No
Disulfide Reduction (DS Fragmentation) Assessment	Maybe	Maybe	No	No	No	No	Yes
Host Cell Protein Assessment	Maybe	Yes	No	No	No	No	No
Mutations/Misincorporations Assessment	Yes	Yes	No	No	No	No	No
Hydroxylysine Assessment	Yes	Yes	No	No	No	No	No
Thioether Assessment	Yes	Yes	No	No	No	No	No
Trisulfide Assessment	Yes	Maybe	No	No	No	No	No
Non-glycosylated Heavy Chain	Maybe	Yes	No	No	No	No	No
DNA Assessment	Yes	No	Indirect	No	No	No	No
Cysteine Adducts Assessment	No	No	Indirect	No	No	No	No
C-terminal Amidation Assessment	Maybe	No	No	No	No	No	No
CDR Conformers (HIC Isoform) Assessment	Yes	No	No	No	No	No	No
O-linked Glycans Assessment	No	No	No	No	No	No	No
Fucosylation Assessment	Maybe	No	No	No	No	No	No
Residual Protein A	Yes	No	Yes	No	No	No	No
Identity	Yes	No	No	No	No	Yes	No

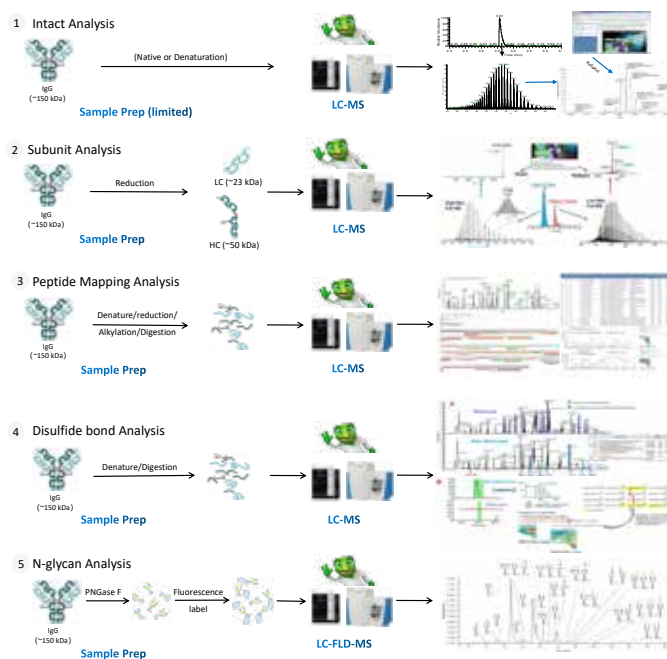
生物制品

MAM 完整工作流程



接轨国际，助力单克隆抗体药物研发

基于 Q Exactive 高分辨质谱仪平台和 BioPharma Finder 数据分析软件，实现了单克隆抗体药物简单、快速的完整分子量，亚基分子量，肽图，二硫键和糖型的分析（实验路线见右图），为单克隆抗体药物的初期研发提供了高效、可靠的分析测试方法，赛默飞具有完整、全面的生物制药表征解决方案。基于 Orbitrap 高分辨质谱仪的肽图和分子量分析，主要避免抗体氨基酸序列突变或丢失的克隆，确定蛋白分子的正确性。二硫键分析确保抗体空间结构的正确，防止二硫键错配影响单克隆抗体的活性。有的单克隆抗体中糖基化对活性非常敏感，糖型分析可避免一些糖型较差的克隆。



生物药主成分分析表征色谱耗材选择手卡

表征类型	分离模式	耗材描述	货号	
完整水平表征	IEC	ProPac Elite WCX 5μm,4.0mmX150mm	302972	
		MAbPac SCX-10 5μm,4.0mmX150mm	085198	
		ProPac WCX-10 10μm,4.0mmX250mm	054993	
		MAbPac SCX-10 10μm,4.0mmX250mm	074625	
		ProPac WAX-10 10μm,4.0mmX250mm	054999	
		ProPac SAX-10 10μm,4.0mmX250mm	054997	
	HIC	CX-1 Buffer 250mL	085349	
		MAbPac HIC-10 5μm,4.6mmX100mm	088480	
		MAbPac HIC-20 5μm,4.6mmX100mm	088553	
	SEC	MAbPac HIC-Butyl 5μm,4.6mmX100mm	088558	
		MAbPacSEC-1 5μm,7.8mmX300mm	088460	
	RP	AcclaimSEC 300 5μm,4.6mmX300mm	079723	
		MAbPac RP 4μm,2.1mmX100mm	088647	
		BIOBASIC 4 5μm,4.6mmX250mm	72305-254630	
酶切后表征	酶	BIOBASIC 8 5μm,4.6mmX250mm	72205-254630	
		Smart Digest Trypsin,96 个 / 盒	60109-101	
		Smart Digest Chymotrypsin,96 个 / 盒	60109-106	
	RP	Smart Digest Proteinase K,96 个 / 盒	60109-109	
		Acclaim Vanquish C18 1.9μm,2.1mmX250mm	074812-V	
		Acclaim Vanquish PAII 1.9μm,2.1mmX250mm	074814-V	
		Acclaim 120 C18 5μm,4.6mmX250mm	059149	
		Acclaim 120 PAII 5μm,4.6mmX250 mm	063199	
		HILIC	Accucore 150- Amide HILIC 2.6μm,2.1mmX150mm	16726-152130
		AXH	GlycanPac AXH-1 1.9μm,2.1mmX150 mm	082472
AXR	GlycanPac AXR-1 1.9μm,2.1mmX150 mm	088136		

生物制品

电雾式检测器

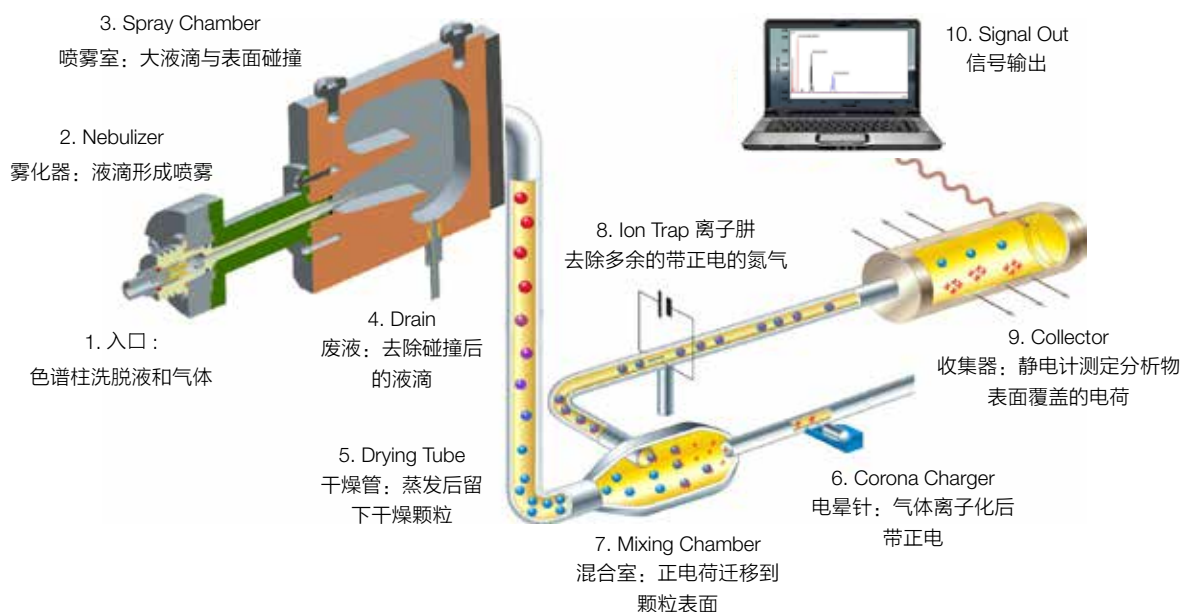
2020 版《中国药典》四部 0512 高效液相色谱法的征求意见稿中，首次添加了电雾式检测器 CAD 的相关表述，并指出其对所有物质均有响应。

CAD 是一种新型的、质量型通用检测器；能够检测任何非挥发性和半挥发性物质；既不需要发色团，也不需要离子化。相较传统物理型检测器，其线性宽一个数量级，而灵敏度达十倍以上，同时具有更好的响应一致性。



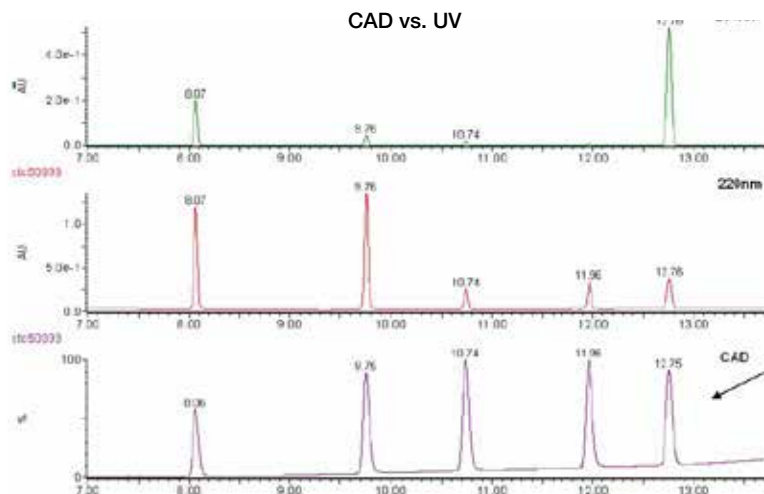
CAD 原理

洗脱液雾化 → 去除难以蒸发的大液滴 → 蒸干挥发性组分 → 干燥颗粒带电 → 检测带电颗粒



与传统紫外检测器的区别

药物分子的结构骨架决定其物理光学性质，不同药物化合物分子千差万别，其性质也会有所不同，要准确分析则需要采取不同的方法。如传统的紫外检测器，只能鉴定有紫外吸收的化合物。而 CAD 作为一种全新的质量型检测器，对所有非 / 半挥发性化合物均有相应。

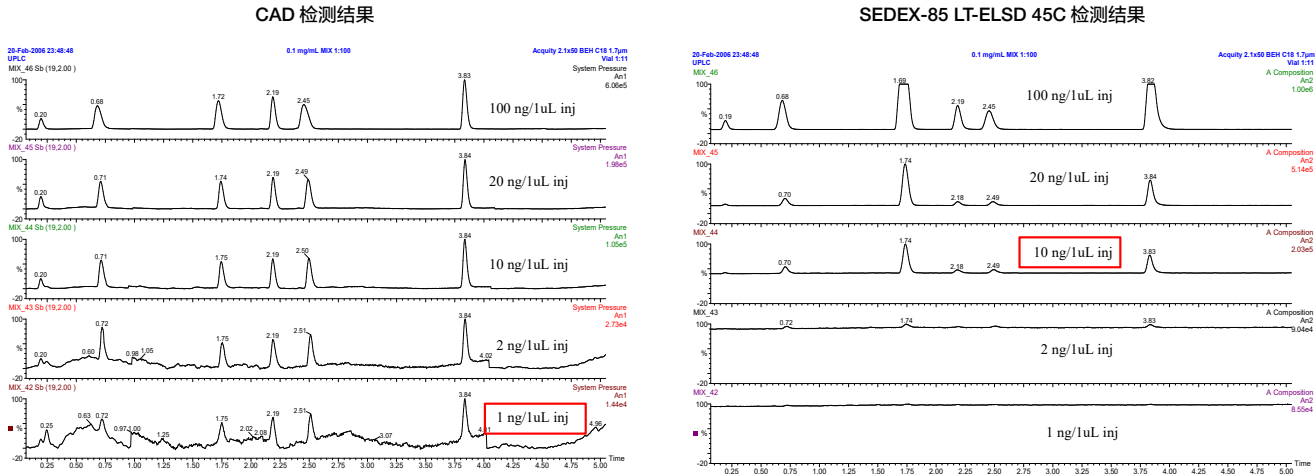


0.1mg/mL 吲哚洛尔、普萘洛尔、维拉帕米 - 酮洛芬和特非那定混合
CAD 检测器可以提供紫外检测器不能提供的信息

与传统质量检测器的区别

与传统的质量检测器相比，更好的响应一致性、更高的灵敏度和更宽的线性范围。

以 ELSD 为例：原理上，CAD 检测干燥气溶胶表面带电荷数，与化合物结构无关；而 ELSD 蒸发光散射检测器检测干燥气溶胶对光的散射，与化合物结构相关，ELSD 信号对于颗粒直径的依赖性，使得其更难获得高灵敏度，并具有更复杂的响应曲线。

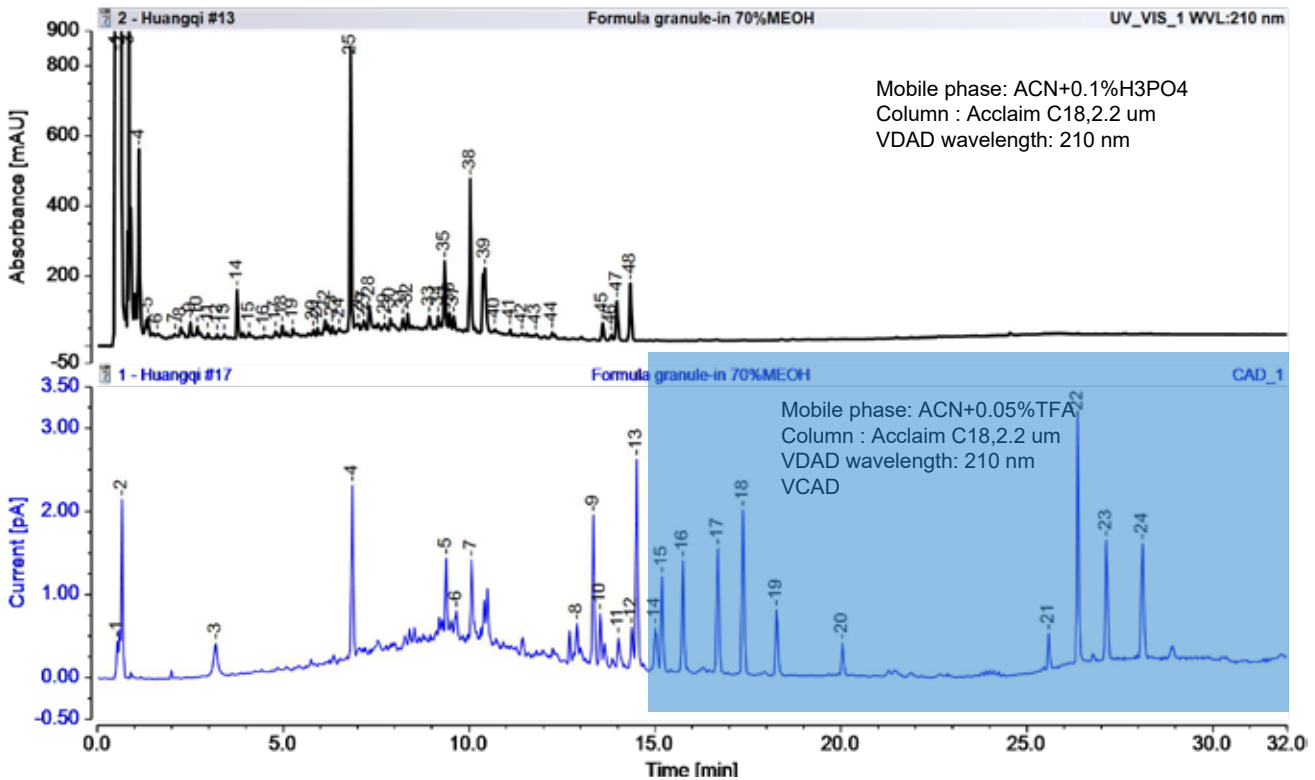


CAD 检测限可达 1ng/μL，ELSD 的检测限仅为 10 ng/μL

特色应用 1：中药指纹图谱

通过黄芪配方颗粒紫外检测与 CAD 检测图谱对比可知，CAD 检测可以提供常规检测方式所不能提供的信息。

就中药指纹图谱而言，使用 CAD 检测器可以检测到更多种类的化合物，不但可以做到一测多评，还可做到一测全评。



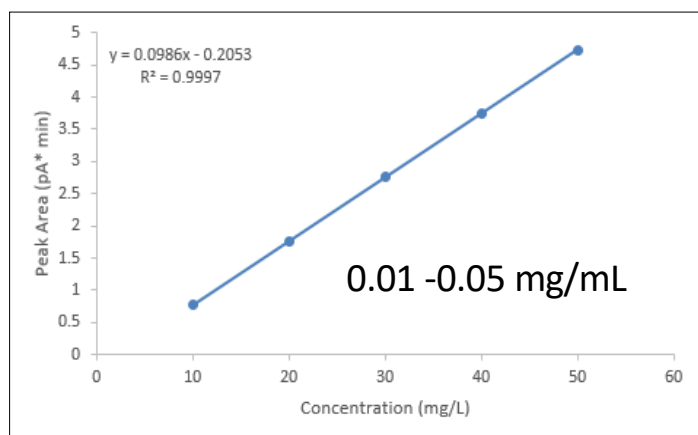
黄芪配方颗粒紫外检测图谱（上图）与 CAD 检测图谱（下图）
黄芪配方颗粒指纹图谱—与 UV 互为补充，兼顾多类化合物

特色应用 2: 吐温

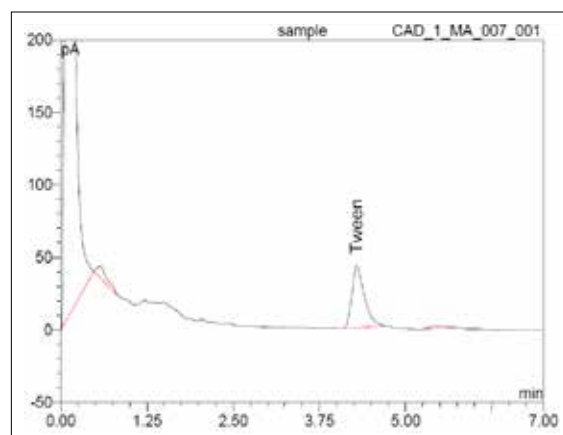
CAD 检测器尤其适用于检测那些无紫外吸收的化合物，以蛋白药物注射液中吐温 20 的测定为例，HPLC-CAD 的方法，只需要半小时，无需衍生，前处理过滤即可，也无需使用有毒试剂，关键是方法灵敏度高，定量限可以检测到 10 ppm，远低于过 ELSD/ 荧光 / 衍生后 UV 分光法。

赛默飞特异性生物类药物的辅料吐温监测方案

	HPLC-CAD 联用	HPLC-ELSD 联用	HPLC-FLD 联用	衍生 - 紫外分光光度法
时间成本	0.5 小时	小时	2 小时	4-8 小时
衍生	无需衍生	无需衍生	自动在线衍生	必须动手 衍生
前处理	过滤即可	无需使用	需除蛋白	需除蛋白、离心
有毒试剂前处理	无需使用	无需使用	接触 NPN (N- 苯基 -1- 萘胺)	衍生 / 萃取接触硫氧钴胺、二氧甲烷
重复性	好	差	好	差
基质干扰	无干扰	无干扰	有干扰	有干扰
通量 / 自动化程度	高	高	高	低
LOQ	10ppm	50ppm	20ppm	20ppm



线性良好 ($r^2 > 0.9999$)



方法快速 (RT < 5min)

特色应用 3: 接轨国际标准

已纳入官方标准

- Gadobutrol Monohydrate
Ph. Eur. 04/20/16:2735I 欧洲药典 钆布醇
- Desoxycholic acid
USP 40-NF 35 S1 美国药典 脱氧胆酸
- Metoprolol Succinate
USP 41 (3) 美国药典 琥珀酸美托洛尔

进行中

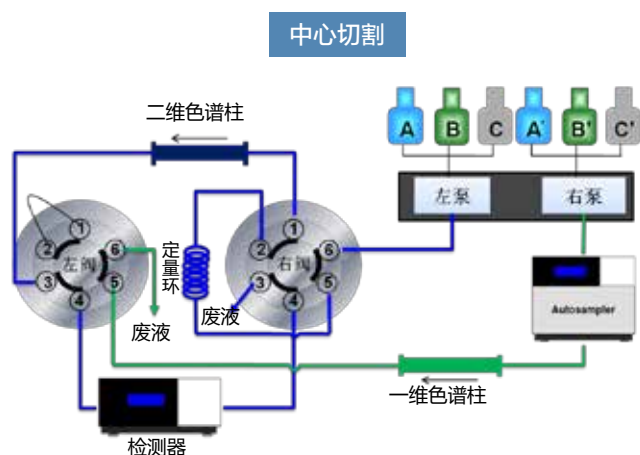
- Gadobutrol
USP 43 (5) 美国药典 钆布醇
- Topiramate
Pharmeuropa 27.4 欧洲药典 托吡酯
- Ibandronate
Pharmeuropa 22.4 欧洲药典 伊班膦酸钠

二维液相色谱方法

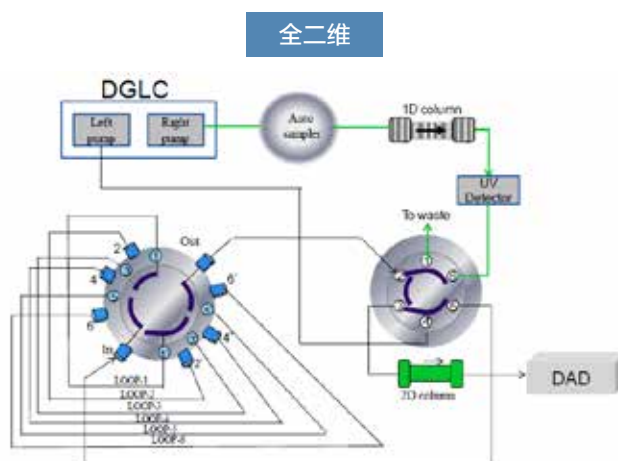
2020 版《中国药典》四部 0512 高效液相色谱法的征求意见稿中，添加对于多维色谱技术的相关表述。

多维色谱又称为色谱 / 色谱联用技术，是采用匹配的接口将不同分离性能或特点的色谱连接起来，第一级色谱中未分离或需要分离富集的成分由接口转移到第二级色谱中，第二级色谱仍需进一步分离或分离富集的成分，也可以继续通过接口转移到第三级色谱中。由于二维色谱基本可以满足对绝大多数难分离混合物样品的分离或富集要求，所以一般的色谱 / 色谱联用都是二级，即二维色谱。

二维色谱技术主要分为：中心切割式二维色谱和全二维色谱，其具有更大的理论峰容量，能够更好地解决药企的药物分离检测需求。



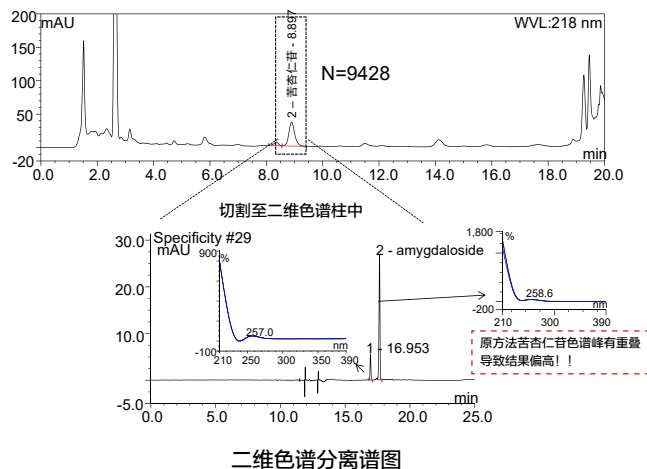
从一维收集的**目标性馏分**直接通过切换阀注入到二维色谱柱中进行分离



第一级色谱分离的**全部馏分**连续的、直接的通过切换阀注入到二维色谱柱中分离

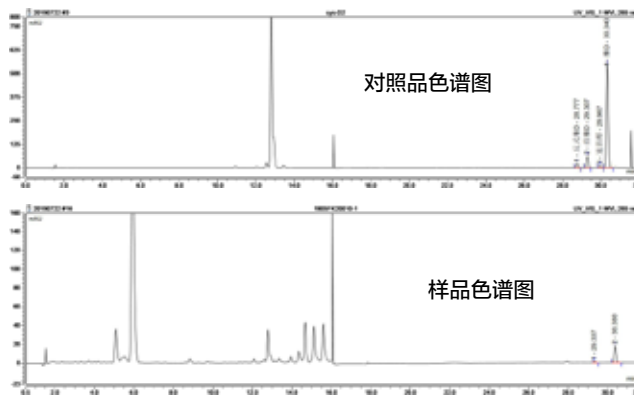
双三元液相二维色谱应用

以杏仁苷测定为例，原方法一维液相方法测定苦杏仁苷色谱峰有重叠，导致结果偏高。而采用二维液相的方法，峰型能彻底分开，避免假阴性结果产生。



二维色谱分离谱图

以维生素 D 测定为例，原方法测试过程中需要避光，防氧化，正相试剂毒性相对较大；当干扰严重时，前处理及其复杂。而药典新增二维液相方法，能够更好地应对，获得更准确的测试结果，同时避免复杂的前处理。



方法转移

2020 版《中国药典》征求意见稿中，明确提出色谱参数调整的相关原则，相比 2015 版药典，细化方法调整幅度，与国际接轨，可操作性更强。

品种正文项下规定的色谱条件（参数），除填充剂种类、流动相组分、检测器类型不得改变外，其余如色谱柱内径与长度、填充剂粒径、流动相流速、流动相组分比例、柱温、进样量、检测器灵敏度等，均可适当改变调整。

参数变量	ChP 0512	USP<621>	对比
固定相	不允许 (填充材质, 表面修饰及键合相均保持一致; 从全多孔填料到表面多孔填料改变是允许的)	不允许	基本一致
填料粒径 (dp) 柱长 (L)	改变色谱柱粒径和柱长后, L/dp 值在原有数值的 -25%~+50% 范围内。	改变色谱柱粒径和柱长后, L/dp 值在原有数值的 -25%~+50% 范围内。	完全一致
流速 F	$F_2 = F_1 \times [(dc_2^2 \times dp_1) / (dc_1^2 \times dp_2)]$ 可根据系统压力和保留时间, 允许流速在 $\pm 50\%$ 的范围内进行调整	$F_2 = F_1 \times [(dc_2^2 \times dp_1) / (dc_1^2 \times dp_2)]$ 等度条件下, 允许流速在 $\pm 50\%$ 的范围内进行调整	部分一致
进样体积 V_{inj}	$V_{inj2} = V_{inj1} \times [(L_2 \times dc_2^2) / (L_1 \times dc_1^2)]$ 并根据灵敏度的需求进行调整	可以增加, 只要满足精密度、线性、检测限的要求。	部分一致

简化方法转移, 加快实验进程

当分析实验室需要维持现有方法又要提高实验室生产率时, Vanquish Core HPLC 系统通过可调节的梯度延迟体积, 从而匹配分析物保留时间和色谱图, 轻松实现 HPLC 的方法转移。

实现其他品牌液相方法转移

Vanquish Core HPLC 系统可以无缝调节仪器梯度延迟体积来匹配传统 HPLC。

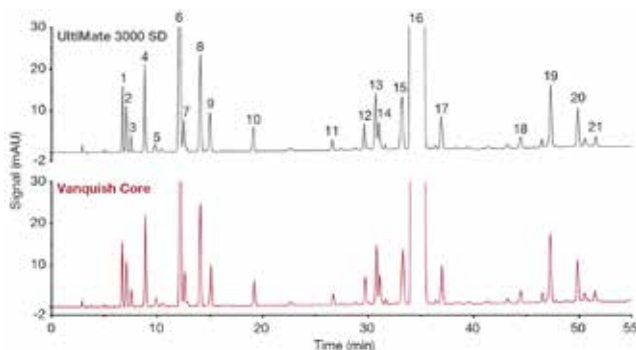
双模式温控柱温箱助力方法转移

直接加热和空气循环加热, 满足模拟其他品牌液相柱温箱温控方式的需要。

Ultimate 3000 与 Vanquish Core 的方法转移, 结果保持一致

Chromeleon CDS 轻松实现方法转移, 保持合规性

Vanquish Core HPLC



Thermo Scientific™ Accucore 系列色谱柱 —— 方法转移简单高效，快到飞起

- 卓越的表面多孔增强核技术，可实现低压下的高分离度和快速分析。
- 4 μm, 2.6 μm 和 4 μm 三种粒径可选。
- 耐用的 2.6 μm 实心核颗粒可以确保高效并同时兼容 HPLC 和 UHPLC。
- 出色的重现性和更长的色谱柱使用寿命。

全多孔硅胶化学键合相	对应的 Accucore 键合相	常用货号
Acclaim, Hypersil GOLD; Hypersil BDS 等 C18	Accucore C18	17126-104630 Accucore C18 2.6 μm 4.6 × 100mm
Hypersil GOLD AQ; Synchronis AQ	Accucore AQ	17326-104630 Accucore AQ 2.6 μm 4.6 × 100mm
Hypersil GOLD C8 等	Accucore C8	17226-104630 Accucore C8 2.6 μm 4.6 × 100mm
Acclaim PAll	Accucore Polar Premium	28026-104630 Accucore Polar Premium 2.6 μm 4.6 × 100mm
Acclaim C30	Accucore C30	27826-104630 Accucore C30 2.6 μm 4.6 × 100mm
Hypersil GOLD PFP	Accucore PFP	17426-104630 Accucore PFP 2.6 μm 4.6 × 100mm
Hypersil GOLD Phenyl; Synchronis Phenyl 等苯基柱	Accucore Phenyl-Hexyl	17926-104630 Accucore Phenyl-Hexyl 2.6 μm 4.6 × 100mm
	Accucore Biphenyl	17826-102130 Accucore Biphenyl 2.6 μm 2.1 × 100mm
	Accucore Phenyl-X	27926-104630 Accucore Phenyl-X 2.6 μm 4.6 × 100mm
Hypersil GOLD Silica; Synchronis Silica	Accucore HILIC	17526-104630 Accucore HILIC 2.6 μm 4.6 × 100mm
Hypersil GOLD HILIC	Accucore 150-Amide HILIC	17326-104630 Accucore aQ 2.6 μm 4.6 × 100mm
	Accucore Urea-HILIC	27726-104630 Accucore Urea-HILIC 2.6 μm 4.6 × 100mm
其他选择	Accucore RP-MS	17626-102130 Accucore C18 2.6 μm 2.1 × 100mm
	Accucore 150-C4	16526-104630 Accucore 150-C4 2.6 μm 4.6 × 100mm
	Accucore 150-C18	16126-104630 Accucore 150-C18 2.6 μm 4.6 × 100mm

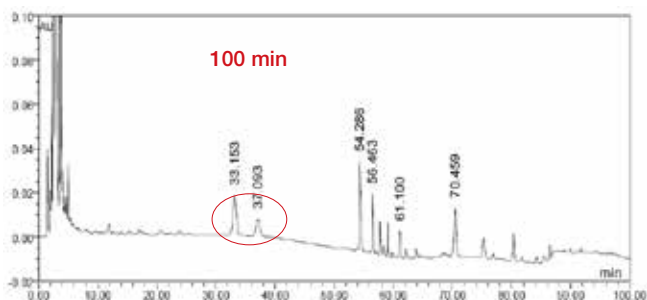
人参皂苷测定 —— 100min → 35min

色谱柱: Hypersil Gold C18 (4.6 × 250 mm, 5 μm)

流动相: A- 乙腈; B- 水

梯度洗脱: 完全参照 15 版药典

人参皂苷 Rg1 和 Re 基线分离, 一针分析 100 min

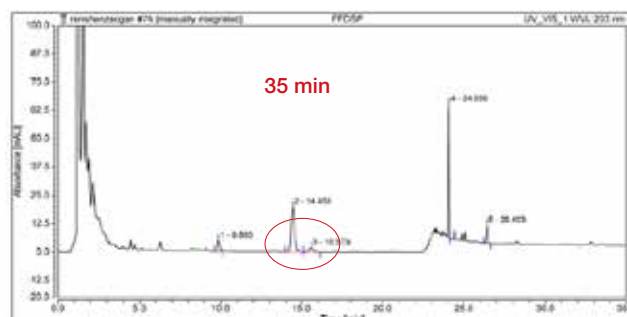


色谱柱: Accucore C18 (4.6 × 150 mm, 2.6 μm)

流动相: A- 乙腈; B- 水

梯度洗脱: 在 20 版药典规定方法转移范围内调整

人参皂苷 Rg1 和 Re 分离度 2.92, 完全满足药典要求, 一针分析 35 min



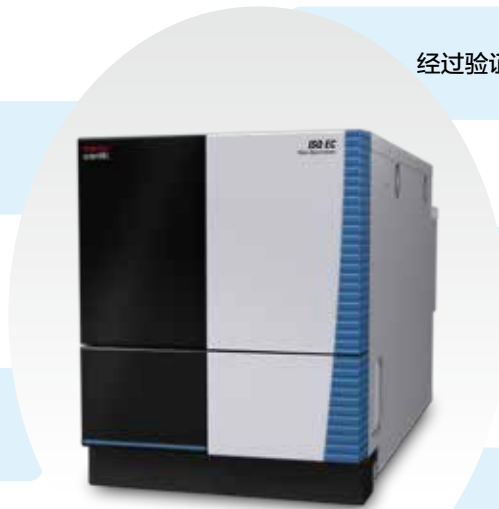
四部通则

质谱检测器

新版药典征求意见稿中，新增了测定分析部分对于质谱检测的描述。明确了可以利用质谱检测器提供的色谱峰分子质量和结构的信息进行定性分析，可获得比仅利用保留时间或增加光谱相似性进行定性分析更多的、更可靠信息，不仅可用于已知物的定性分析，还可提供未知化合物的结构信息。

质谱检测器的引入，强化了 2020 版药典向国际接轨的先进性，也为制药企业提供了一种更准确、更灵敏的定性选择。

ISQ EC/EM 单四极杆质谱检测器



经过验证，可靠且强大平台

耐用型复合离子源，不易污染降低维护次数

第二代 HESI II 强大的电离能力，提高杂质检测灵敏度

Chromeleon 7 全面支持 ISQ，完全符合 FDA 21CFR Part11 要求

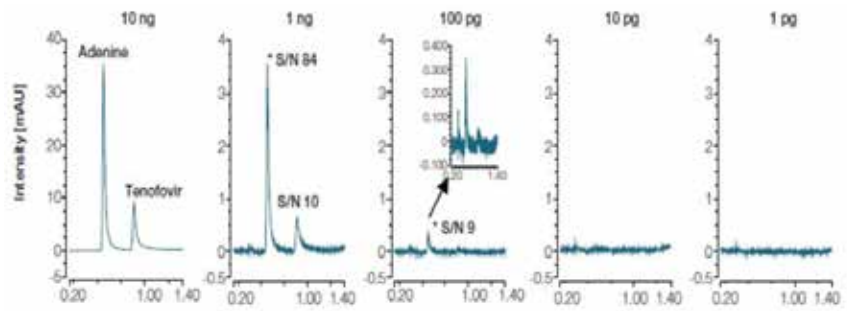
适用于小分子药物分析，杂质分析

更高灵敏度助力定性分析

紫外检测器和单四极杆质谱检测器的灵敏度比较：

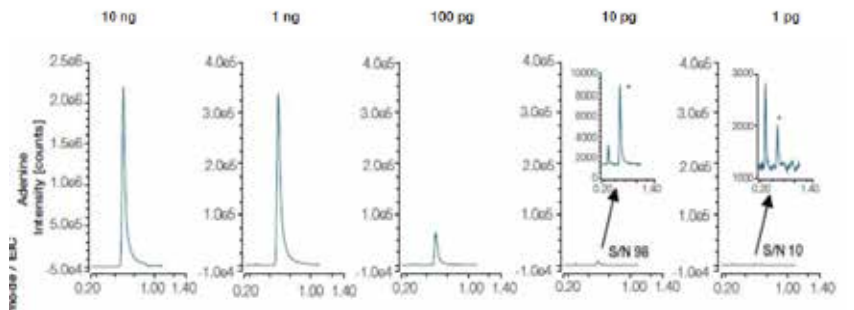
Tenofovir (替诺韦福) 和 Adenine (腺嘌呤) 为例：

相比单四极杆质谱，常规 UV 检测器的灵敏度更低，且不能够得到结构信息。使用质谱检测器可以达到 pg 级，且得到质量数测定，从而进行更准确的定性分析。



1 ng Tenofovir, S/N=10, UV 检测: Tenofovir (替诺韦福) 和 Adenine (腺嘌呤)

紫外检测器定量限只能到 100 pg



1 Pg Adenine, S/N=10 MS 检测: Adenine (腺嘌呤)

单四极杆质谱检测器，1 pg 腺嘌呤仍然有很好的响应

数据合规

随着药典对于制药企业实验室的合规要求日趋严格，赛默飞提供从实验室整体运营环境到实验室高效、合规运行的解决方案。Chromeleon CDS 是蜚声全球的色谱数据系统，以简便、智能、合规为主要特点，是世界上较早实现智能化、人性化、安全性、审计追踪及电子签名的软件之一；也是世界上第一个支持在企业版环境中控制质谱仪器并进行数据处理的色谱数据系统。



Chromeleon 色谱数据系统

保持系统的合规性并随时待命

- 遵循诸如 GLP、GMP、FDA 21CFR Part 11 等法规的要求，且具备丰富智能的功能，通过 Operational Simplicity™ 专利技术，使得所有操作都变得非常简单；
- 只需一套方法和一个中央存储位置即可实现您的数据采集、处理和报告；
- 创新的 eWorkflow™ 程序，减少了手动数据输入和处理错误，从而提高了分析工作效率和准确性；
- 企业版环境中既能控制色谱仪器（GC、LC、IC），也能控制质谱仪器，简化了应用中的色谱分析和定量工作流程；
- 对 20 多个不同制造商生产的超过 500 种仪器模块的完全的控制能力，具有强大的兼容性。

帮助使用者轻松而合规地实现“首次即成功”的分析



预测系统性能

- 更有可能一次运行就完成分析任务



智能启动

- 可采用多种形式进行系统平衡
- 确保第一针进样就能成功



ICH 方法验证模板

- 适用于分析方法转移和分析方法验证
- 具备耐用性的方法更能保证样品运行一次就能得到结果



系统适应性测试

- 可根据中国药典要求计算所有的系统适应性参数
- 为结果的准确提供高度信心



eWorkflow 步骤

- 内置包括 ICH 分析方法验证、溶出度计算在内的多种模板
- 每次都能一次性创建完成正确的样品队列



智能运行控制

- 根据预定的标准进行判断，然后根据结果执行特定动作
- 得到正确的结果，减少对于不合格样品的调查



序列就绪检查

- 协助检查仪器状态和计算机硬盘可用空间
- 确认样品队列将运行至完成



带有报告检查功能的报告模板

- 可自定义公式和报告模板
- 正确的计算确保对结果的高度自信

赛默飞世尔科技

上海

上海市浦东新区新金桥路27号3,6,7号楼
邮编 201206
电话 021-68654588*2570

生命科学产品和服务业务

上海市长宁区仙霞路99号21-22楼
邮编 200051
电话 021-61453628 / 021-61453637

北京

北京市东城区北三环东路36号环球贸易
中心C座7层/8层
邮编 100013
电话 +86 10 8794 6888

广州

广州国际生物岛寰宇三路36、38号合景
星辉广场北塔204-206 单元
邮编 510000
电话 020-82401600

成都

成都市临江西路1号锦江国际大厦1406 室
邮编 610041
电话 028-65545388*5300

沈阳

沈阳市沈河区惠工街10号卓越大厦3109 室
邮编 110013
电话 024-31096388*3901

武汉

武汉市东湖高新技术开发区高新大道生物园路
生物医药园C8栋5楼
邮编 430075
电话 027-59744988*5401

南京

南京市中央路201号南京国际广场南楼1103室
邮编 210000
电话 021-68654588*2901

西安

西安市高新区科技路38号林凯国际大厦
1006-08单元
邮编 710075
电话 029-84500588*3801

昆明

云南省昆明市五华区三市街6号柏联广场写字
楼908单元
邮编 650021
电话 0871-63118338*7001

欲了解更多信息，请扫描二维码关注我们的微信公众账号

赛默飞世尔科技在全国有共21个办事处。本资料中的信息，说明和技术指标如有变更，恕不另行通知。



赛默飞
官方微信



赛默飞色谱
与质谱中国

热线 800 810 5118
电话 400 650 5118
www.thermofisher.com

ThermoFisher
SCIENTIFIC