

应用纪要

使用装配ACQUITY Premier产品的 BioAccord LC-MS系统分析寡核苷酸杂质

Catalin E. Doneanu, Chris Knowles, Jonathan Fox, Harry Brumer, Ying Qing Yu, Joseph Fredette,
Weibin Chen

Waters Corporation



摘要

本应用纪要展示了一种自动化、合规的LC-MS工作流程，用于对经过大量修饰的寡核苷酸及其杂质进行纯度分析和完整质量数确认。

优势

- 一类采用MaxPeak高性能表面(HPS)技术的产品，包括ACQUITY Premier UPLC BSM系统和ACQUITY Premier OST色谱柱，为寡核苷酸杂质分析带来关键优势
- 经证明，自动化、合规工作流程可提供良好的质量精度（低于15 ppm），适合使用离子对反相(IP-RP) LC-MS分析对经过修饰的寡核苷酸及其杂质进行完整质量数确认
- 此外，这种自动化、合规的工作流程可提供所有样品组分的纯度信息，丰度水平可低至0.2%

简介

近年来，寡核苷酸类药物开始作为小分子及治疗性蛋白药物的有力补充^{1,2}。寡核苷酸类药物的生产和质量控制需要使用高选择性、高灵敏度的LC-MS方法。在寡核苷酸分析中，离子对反相色谱(IP-RP)分离后进行负离子模式下ESI-MS检测是一种广受认可的质谱分析方法。近期描述了使用这种方法在BioAccord系统中分析寡核苷酸的自动化工作流程，系统运行环境为合规的waters_connect数据采集和处理软件^{3,4}。本应用纪要介绍了一套完全集成的LC-MS系统，该系统由ACQUITY Premier UPLC BSM系统、可变波长紫外(TUV)检测器和ESI-ToF ACQUITY RDa质谱检测器组成（见图1），用于分析低水平寡核苷酸杂质。此分析非常具有挑战性，因为寡核苷酸中含有许多带负电荷的磷酸基团，非常容易与金属表面发生强烈相互作用。为应对这些挑战，沃特世开发出一系列新技术，其中有一种惰性更强的表面专为处理较难分析的分析物而设计，即MaxPeak高性能表面(HPS)⁵⁻¹⁰。最近推出的ACQUITY Premier UPLC BSM系统在整个流路中运用了这项技术，提供了一层有效屏障以显著减少分析物与所有类型金属表面的相互作用，配合2020年推出的ACQUITY Premier OST色谱柱，整个UPLC系统最近都进行了寡核苷酸生物分析相关LC-MS应用测试⁹。本研究考察了该UPLC系统对寡核苷酸及其相关杂质的完整质量数确认功能。所有数据集均在装配ACQUITY Premier的BioAccord LC-MS系统上以全扫描MS模式采集，并在waters_connect中使用BayesSpray质谱电荷去卷积算法进行处理，为每种化合物生成准确的完整质量数测量值。



图1. 装配ACQUITY Premier的BioAccord LC-MS系统组件。

实验

试剂和样品前处理

三乙胺（TEA，纯度99.5%，产品目录号65897-50ML）和甲醇（LC-MS级，产品目录号34966-1L）购自Honeywell（美国卡罗来纳州夏洛特），1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇（HFIP，纯度99%，产品目录号105228-100G）购自Sigma Aldrich（美国密苏里州圣路易斯）。HPLC级去离子(DI)水使用MilliQ系统（密理博公司，美国马萨诸塞州贝德福德）净化。流动相现配现用。21 mer高度修饰的寡核苷酸，在其19个核苷上含有2'-OMe修饰，序列为GUA ACC AAG AGU AUU CCA UTT，元素组成为 $C_{229}H_{306}N_{76}O_{143}P_{20}$ ，购自ATDBio（英国南安普敦）。用去离子水配制浓度为 $1\ \mu\text{M}$ （或 $2.34\ \mu\text{g/mL}$ ）的储备液，进样体积 $10\ \mu\text{L}$ ，相当于柱上进样 $10\ \text{pmol}$ 的21 mer寡核苷酸。

液相色谱条件

LC-MS系统:	BioAccord LC-MS系统 (装配ACQUITY Premier)
色谱柱:	<p>1) ACQUITY Premier OST色谱柱, 1.7 μm, 130 \AA, 2.1 \times 100 mm (部件号: 186009485)</p> <p>2) 传统ACQUITY OST色谱柱, 1.7 μm, 130 \AA, 2.1 \times 100 mm (部件号: 186003950)</p> <p>3) ACQUITY Premier OST色谱柱, 1.7 μm, 130 \AA, 2.1 \times 50 mm (部件号: 186009484)</p>
柱温:	60 $^{\circ}\text{C}$
流速:	300 $\mu\text{L}/\text{min}$
流动相:	<p>溶剂A: 40 mM HFIP (六氟异丙醇), 7 mM TEA (三乙胺), 溶于去离子水中</p> <p>溶剂B: 20 mM HFIP (六氟异丙醇), 3.5 mM TEA (三乙胺), 溶于50%甲醇中</p>
样品温度:	6 $^{\circ}\text{C}$
样品瓶:	经认证的透明玻璃样品瓶 (部件号: 186000327 C)
进样体积:	10 μL
清洗溶剂:	<p>灌注溶剂: 50%甲醇</p> <p>样品管理器清洗溶剂: 50%甲醇</p> <p>密封清洗液: 含20%乙腈的去离子水溶液</p>

梯度

时间 (min)	流速 (mL/min)	溶剂A含量 (%)	溶剂B含量 (%)	曲线图
0.00	0.3	75	25	初始
25.00	0.3	65	35	6
30.00	0.3	65	35	6
30.50	0.3	15	85	6
32.50	0.3	15	85	6
33.00	0.3	75	25	6
40.00	0.3	75	25	6

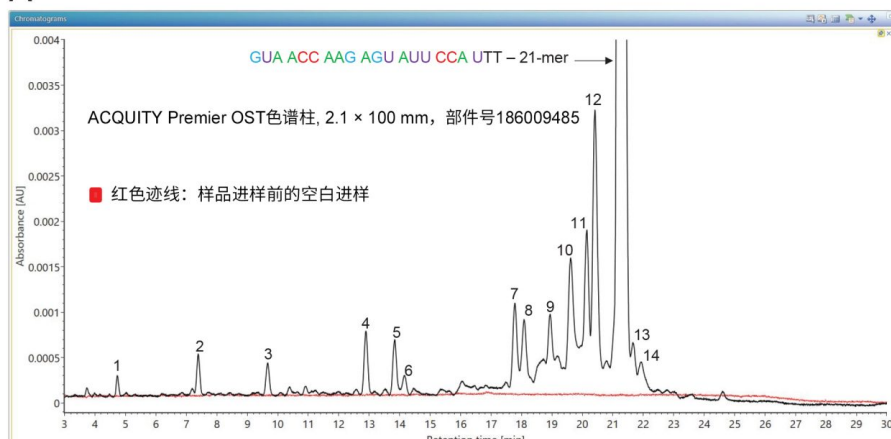
质谱条件

电离模式:	ESI(-)
毛细管电压:	0.8 kV
锥孔电压:	40 V
离子源温度:	120 °C
脱溶剂气温度:	400 °C
脱溶剂气体(N ₂)压力:	6.5 bar
Tof质量数范围:	400-5000
采集速率:	2 Hz
实时校正标准液:	waters_connect实时校正标准液 (部件号 : 186009298)
数据采集软件:	waters_connect
数据处理软件:	waters_connect

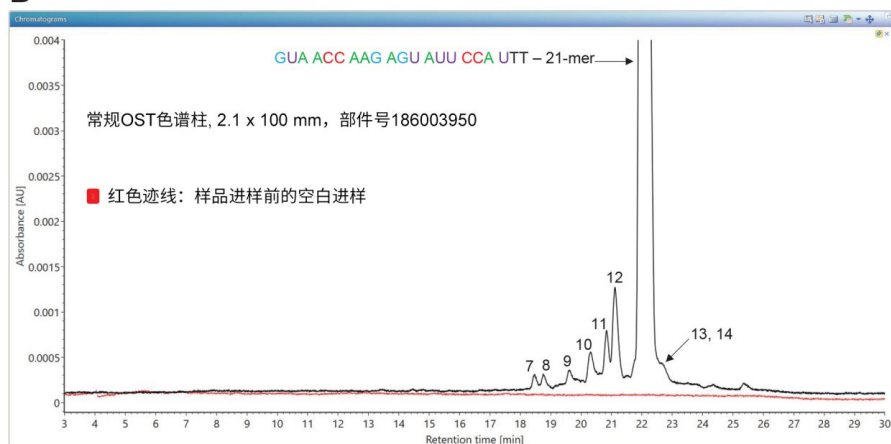
结果与讨论

我们使用了两根C₁₈色谱柱：一根常规2.1 × 100 mm OST色谱柱（部件号：[186003950 < https://www.waters.com/nextgen/us/en/shop/columns/186003950-acquity-uplc-oligonucleotide-beh-c18-column-130a-17--m-21-mm-x-1.html>](https://www.waters.com/nextgen/us/en/shop/columns/186003950-acquity-uplc-oligonucleotide-beh-c18-column-130a-17--m-21-mm-x-1.html)）和一根最近推出的ACQUITY Premier 2.1 × 100 mm OST色谱柱（部件号：[186009485 < https://www.waters.com/nextgen/us/en/shop/columns/186009485-acquity-premier-oligonucleotide-c18-column-130a-17--m-21-x-100-m.html>](https://www.waters.com/nextgen/us/en/shop/columns/186009485-acquity-premier-oligonucleotide-c18-column-130a-17--m-21-x-100-m.html)），对含有各种低水平寡核苷酸杂质的21 mer寡核苷酸进行了分离。对于21-nt的寡聚物，分子中很大一部分（19个核苷）包含经修饰的核碱基（参见实验部分和图2中列出的序列）。在寡核苷酸序列中，2'-OMe修饰连接到三个蓝色标记的鸟苷(G)和七个绿色标记的腺苷(A)上。除了将相同的2'-OMe官能团连接到尿苷和胞苷外，这两个核苷的核碱基上还连接了5-Me进一步修饰，产生五个2'-OMe 5-Me尿苷（U，紫色标记）和四个2'-OMe 5-Me胞苷（C，红色标记）。唯一未修饰的核苷是21 mer寡核苷酸3'端的两个脱氧胸苷(TT)。所有寡核苷酸修饰都可以总结为以下序列：OMEG OME5mU OMEA OMEA OME5mC OME5mC OMEA OMEA OMEG OMEA OMEG OME5mU OMEA OME5mU OME5mU OME5mC OME5mC OMEA OME5mU dT dT（使用专门设计的命名法）。利用ACQUITY Premier OST色谱柱分析21-nt寡核苷酸时，分离结果显示出相当复杂的杂质分布，如图2A所示。TUV和MS检测器共分离和检测出14种寡核苷酸杂质。利用相同尺寸并填充相同固定相（C₁₈ 1.7 μm颗粒，孔径130 Å）的传统色谱柱（不锈钢外壳）分析相同的样品时，相同杂质仅分离出一半（七种），大部分早期洗脱的杂质完全丢失，如图2B所示。近期发表的一篇文章⁷表明，金属表面分析物吸附的主要原因是色谱柱筛板未经处理。图2B中显示的结果可以用传统色谱柱入口和出口筛板上寡核苷酸的吸附效应来解释。在色谱柱入口上样时，寡核苷酸的主要成分可以用来钝化入口筛板，使次要的寡核苷酸杂质不会吸附到筛板上。然而，进行IP-RP分离后，大多数寡核苷酸杂质在主要成分之前洗脱，因此出口筛板很有可能会保留其中一些杂质，直至完全钝化。如图2B所示，最先洗脱的7种杂质未检出，很可能是因为它们已被吸附到出口筛板上。

A



B



C

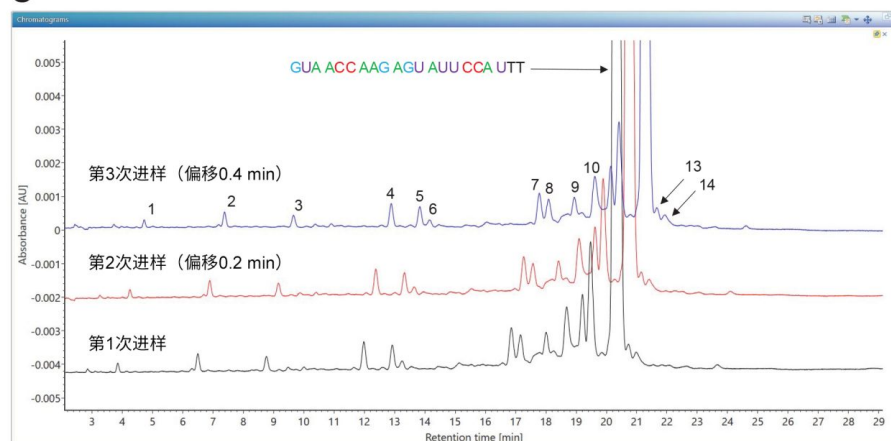


图2.显示21-nt样品中寡核苷酸杂质分离结果的TUV色谱图：(A) 使用ACQUITY Premier OST色谱柱生成的UV色谱图；(B) 使用经过充分老化的传统色谱柱生成的UV色谱图。每张图中的红色迹线对应每次进样前的空白ACQUITY Premier OST色谱柱属于填充亚2 μm颗粒的色谱柱系列，其采用了MaxPeak高性能表面(HPS)技术，(C) 在ACQUITY Premier OST色谱柱上进行三次重复进样的结果。为获得更高清晰度，红色和蓝色迹线均较前一个迹线偏移0.2分钟。寡核苷酸含有一个带负电荷的磷酸盐骨架，该骨架可与UPLC系统流路中常见的金属表面（如不锈钢、钛或MP35N - 一种镍钴合金）相互作用。这些相互作用是造成寡核苷酸损失、色谱峰形不佳或数据重现性差的

常见原因。检出的杂质数量和丰度百分比（与UV峰面积相关）表明，将MaxPeak HPS技术应用于UPLC流路和OST色谱柱可显著减少这些不必要的相互作用。传统OST色谱柱即使经过充分钝化，杂质回收率也没有太大提升。图2C显示了3次重复进样的叠加图，表明在ACQUITY Premier色谱柱上获得的分离重现性高。寡核苷酸主要成分的ESI-MS谱图如图3A所示。根据ESI-MS谱图可以准确鉴定最低丰度杂质（根据UV数据显示丰度为0.18%，参见表1），这是一种11 mer寡核苷酸，分子5'端的10个核苷全部缺失。图3B下图中的ESI-MS谱图显示了该杂质的两种主要电荷态（双电荷和三电荷离子）。由于UV检测器未检测到这种杂质的信号（见图2B），但在预期的洗脱时间记录到ESI-MS谱图（图3B上图），表明这种杂质很可能被常规色谱柱内部的金属表面（很可能是色谱柱出口筛板）捕集（不可逆吸附），因为两个实验都使用了相同的ACQUITY Premier UPLC系统。在此处分析的21 mer中检出的寡核苷酸杂质完整列表见表1，表中还显示了相应的序列、元素组成、平均精确质量数和使用UV峰面积计算的丰度百分比。在waters_connect中使用表1所示数据，运用BayesSpray电荷去卷积算法设置自动处理，处理结果见图4。在相对较宽的动态范围（~500倍）内检测到所有14种寡核苷酸杂质，去卷积质量数准确度误差低于15 ppm。

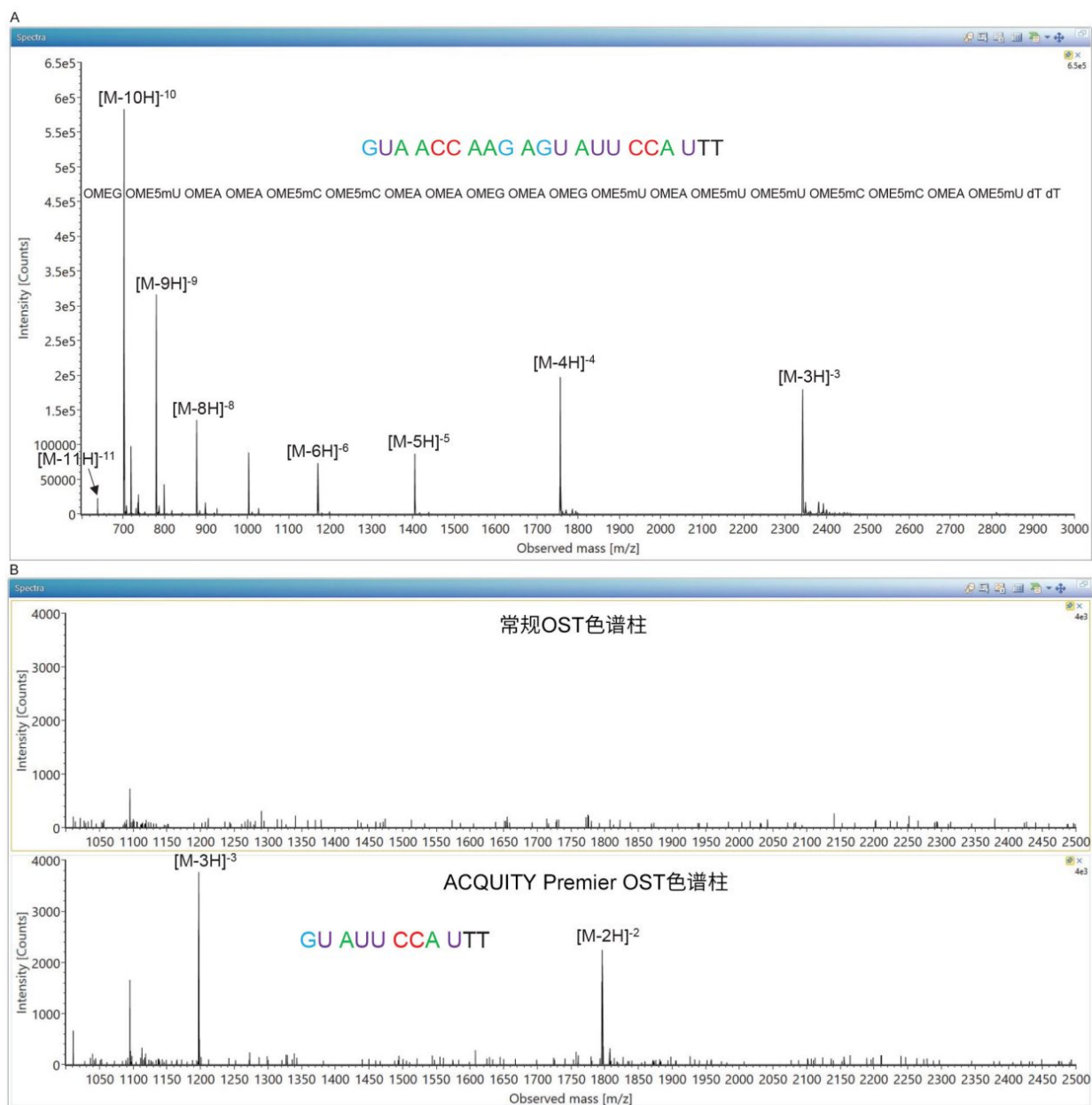


图3.记录的离子对反相(IP-RP) ESI-MS谱图：(A) 丰度最高的样品组分，21 mer高度修饰的寡核苷酸；(B) 丰度最低的样品组分，一种11 mer寡核苷酸杂质（序列见表1），根据UV峰面积计算出的丰度为0.18%。所有寡核苷酸修饰都使用专门设计的命名法进行总结，如图3A所示。

杂质标记	寡核苷酸长度	寡核苷酸修饰 (Da)	保留时间 (min)	寡核苷酸序列	元素组成	丰度最高的单同位素质量数	电荷态	准确平均分子量
1	11-mer	—	4.73	GU AUU CCA UTT	C119 H161 N33 O77 P10	1795.8464	2	3595.4641
2	12-mer	—	7.39	AGU AUU CCA UTT	C130 H175 N38 O83 P11	1311.2512	3	3938.6967
3	14-mer	—	9.67	AG AGU AUU CCA UTT	C152 H203 N48 O96 P13	1545.2950	3	4641.1611
4	15-mer	—	12.89	AAG AGU AUU CCA UTT	C163 H217 N53 O102 P14	1659.6510	3	4984.3936
5	16-mer	—	13.83	C AAG AGU AUU CCA UTT	C174 H233 N56 O109 P15	1770.6752	3	5317.6280
6	经修饰的17 mer	+19 Da	14.15	CC AAG AGU AUU CCA UTT	C184 H261 N59 O116 P16	1881.7307	3	5650.9471
7	18-mer	-10 Da	17.78	ACC AAG AGU AUU CCA UTT	C196 H263 N64 O122 P17	1996.0555	3	5994.0950
8	经修饰的21 mer	+19 Da	18.08	GUA ACC AAG AGU AUU CCA UTT	C228 H299 N76 O143 P20	2335.0998	3	7011.7123
9	经修饰的21 mer	+19 Da	18.94	GUA ACC AAG AGU AUU CCA UTT	C228 H299 N76 O143 P20	2335.0998	3	7011.7123
10	经修饰的20 mer	+343 Da	19.62	UA ACC AAG AGU AUU CCA UTT	C220 H284 N71 O136 P19	2227.0762	3	6687.5045
11	经修饰的20 mer	+334 Da	20.15	UA ACC AAG AGU AUU CCA UTT	C220 H293 N71 O136 P19	2230.0997	3	6696.5760
12	经修饰的20 mer	+333 Da	20.41	UA ACC AAG AGU AUU CCA UTT	C220 H294 N71 O136 P19	2230.4356	3	6697.5839
主峰	21-mer	—	21.25	GUA ACC AAG AGU AUU CCA UTT	C229 H306 N76 O143 P20	2341.4514	3	7030.7786
13	经修饰的21 mer	+1 Da	21.65	GUA ACC AAG AGU AUU CCA UTT	C229 H307 N76 O143 P20	2341.7874	3	7031.7865
14	经修饰的21 mer	+1 Da	21.93	GUA ACC AAG AGU AUU CCA UTT	C229 H307 N76 O143 P20	2341.7874	3	7031.7865

表1.在经过大量修饰的21 mer寡核苷酸中鉴定出的14种寡核苷酸杂质。

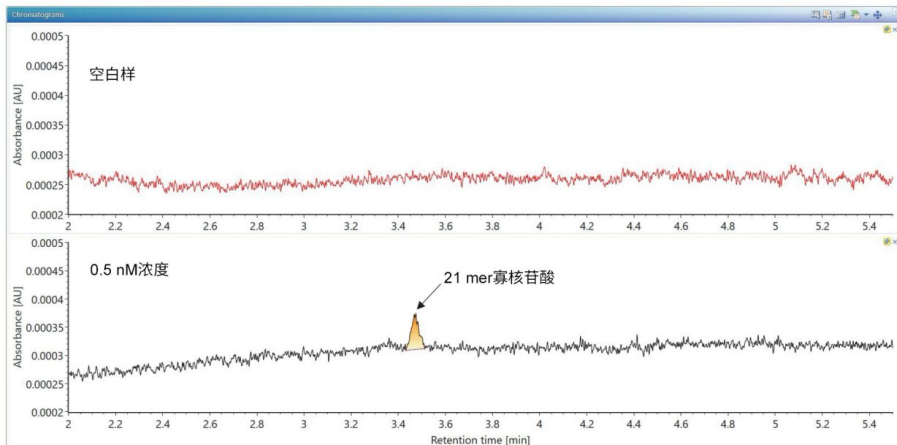
Protein name	Observed mass (Da)	Expected mass (Da)	Mass error (mDa)	Mass error (ppm)	Observed RT (min)	TUV Peak Area	TUV Area Percentage (%)
2 Peak 1 11-mer oligo	3595.4240	3595.46410	-40.1	-11.1	4.78	1161.31	0.18
3 Peak 2 12-mer oligo	3938.6446	3938.69670	-52.1	-13.2	7.42	3243.55	0.51
4 Peak 3 14-mer oligo	4641.1368	4641.16110	-24.3	-5.2	9.67	2888.75	0.45
5 Peak 4 15-mer oligo	4984.3676	4984.39360	-26.0	-5.2	12.93	5690.73	0.89
6 Peak 5 16-mer oligo	5317.6013	5317.62800	-26.7	-5.0	13.89	5441.62	0.85
7 Peak 6 Mod 17-mer oligo	5650.8583	5650.94710	-88.8	-15.7	14.16	2183.12	0.34
8 Peak 7 18-mer oligo	5994.0855	5994.09500	-9.5	-1.6	17.82	8859.49	1.39
9 Peak 11 Mod 20-mer oligo	6696.5592	6696.57600	-16.8	-2.5	20.14	16066.20	2.52
10 Peak 12 Mod 20-mer oligo	6697.5438	6697.58390	-40.1	-6.0	20.41	29405.55	4.61
11 Peak 8 Mod 21-mer oligo	7011.7480	7011.71230	35.7	5.1	18.13	7615.09	1.19
12 Peak 9 Mod 21-mer oligo	7011.7467	7011.71230	34.4	4.9	18.95	6534.93	1.02
13 MAIN PEAK 21-mer oligo	7030.7784	7030.77860	-0.2	0.0	21.28	529488.11	83.03
14 Peak 13 Mod 21-mer oligo	7031.7655	7031.78650	-21.0	-3.0	21.70	1641.51	0.26
15 Peak 14 Mod 21-mer oligo	7031.7646	7031.78650	-21.9	-3.1	22.00	2175.47	0.34

图4. 屏幕截图，显示了对21 mer寡核苷酸主要成分及其14种杂质获得的ESI-MS谱图进行BayesSpray电荷去卷积后获得的waters_connect处理结果。对于所有样品组分，测量准确平均质量数的质量精度误差优于15 ppm。与主要组分对应的行用蓝色突出显示，指示纯度为83.03%；而丰度最低的物质（11 mer寡核苷酸）的丰度为0.18%（用红色圆圈突出显示）。

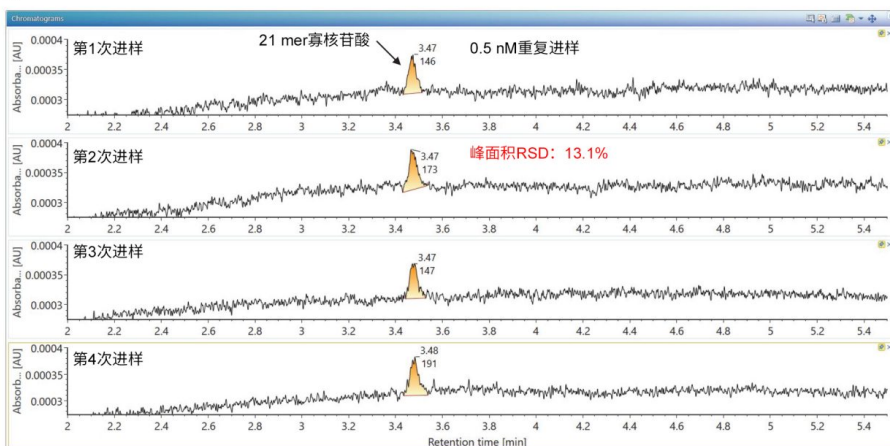
UV和MS检测器能够检出低水平寡核苷酸杂质固然重要，同时能够准确测量杂质的丰度也很重要。换言之，这些杂质的UV分析在相同的动态范围内（~500倍）产生线性响应非常重要。为测试UV分析的线性，我们对21 mer寡核苷酸进行稀释处理，然后用短柱长的ACQUITY Premier色谱柱（2.1 × 50 mm，部件号：[186009484 <https://www.waters.com/nextgen/us/en/shop/columns/186009484-acquity-premier-oligonucleotide-c18-column-130a-17--m-21-x-50-mm.html>](https://www.waters.com/nextgen/us/en/shop/columns/186009484-acquity-premier-oligonucleotide-c18-column-130a-17--m-21-x-50-mm.html)）以更快（15分钟）的LC-MS运行速度进行分析。0.5 nM最低检测浓度的UV色谱图记录见图5A，该浓度对应以1:2000比例稀释的样品储备液(1 μM)，还显示了之前的空白进样。图5B突出显示了四次重复进样相同溶液（0.5 nM或1.17 ng/mL）获得的峰，峰面积RSD低于15%，表明利用ACQUITY Premier色谱柱能够可重现地分析低水平寡核苷酸。图6为校正图，显示了

21-nt寡聚物在各种浓度（0.5 nM到1000 nM范围内的八个浓度）下的UV响应（峰面积）。综上所述，图5A、B和图6中提供的数据可明确表明，21 mer寡核苷酸在宽动态范围（2000倍）内表现出线性的色谱行为，即使在最低浓度（0.5 nM，对应寡核苷酸柱上载样量5 fmol，或约12 pg）下，也具有较高的色谱柱回收率。在最后一次重复进样最高浓度寡核苷酸样品(1 μ M)后，立即进样溶剂A空白样(10 μ L)，用于最后评估分析残留。图5C中的结果突出了ACQUITY Premier UPLC系统和色谱柱的惰性特点：柱上进样大量21 mer寡核苷酸(10 pmol)后，在空白样中没有检测到样品信号。

A



B



C

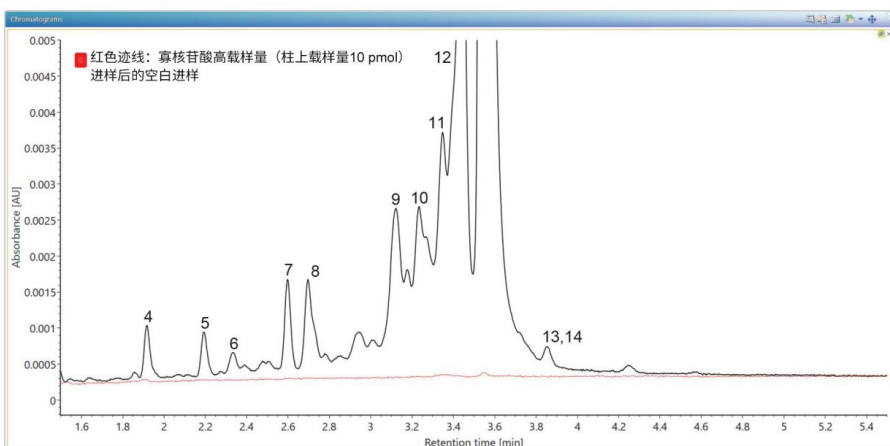


图5.使用21-nt寡聚物测试ACQUITY Premier UPLC系统和ACQUITY Premier OST色谱柱的惰性：(A) 最低可检测浓度（21 mer寡核苷酸柱上载样量0.5 nM，或5 fmol）与之前的空白进样对比的UV色谱图；(B) 重复进样最低可检测浓度(0.5 nM)获得的UV色谱图，显示UV峰面积的RSD低于15%；(C) 残留评估，显示进样最高浓度样品（寡核苷酸柱上载样量1000 nM或10 pmol）后执行空白进样（红色迹线）的UV色谱图。空白样中没有检测到21 mer寡核苷酸的信号，表明没有分析物因流路中各种金属表面涂层的非特异性吸附而保留在UPLC系统和色谱柱中。

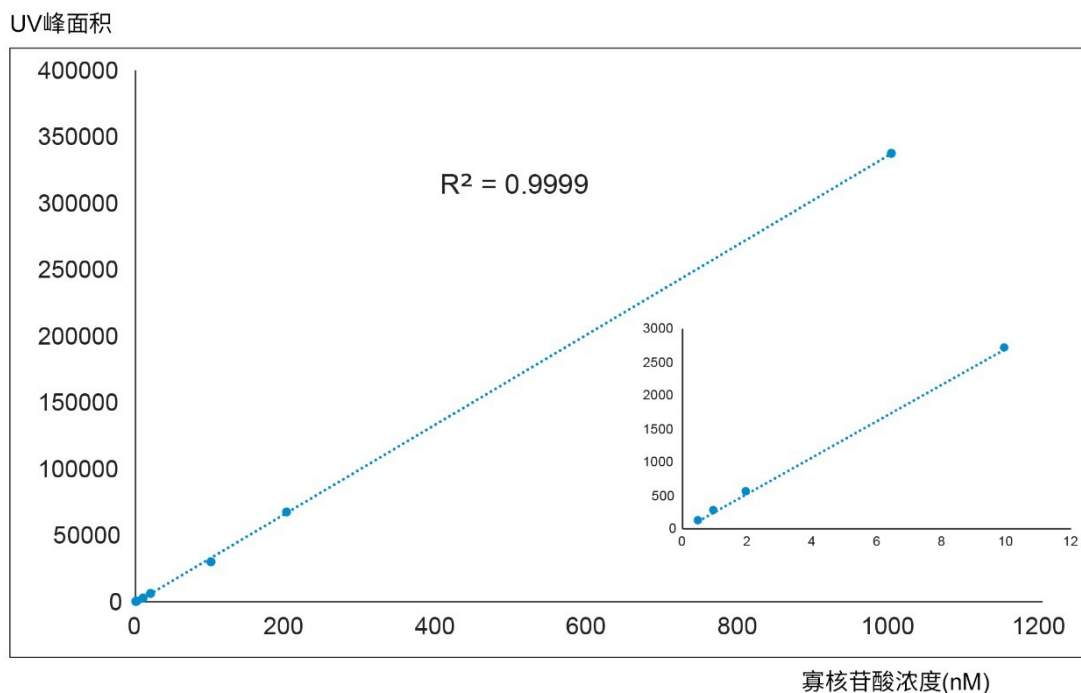


图6. 21 mer寡核苷酸的校准曲线，显示线性达到三个数量级。用TUV检测器获得的峰面积对多个寡核苷酸浓度（0.5、1、5、10、20、100、200和1000 nM）作图。该分析获得了优异的线性信号，表明惰性LC系统不会以任何方式与分析物相互作用，即使是浓度非常低的寡核苷酸也能够完全回收。插图显示了0.5-10 nM浓度范围内的校准曲线。

综上，装配ACQUITY Premier产品的BioAccord LC-MS系统能够测量和准确检测丰度低至0.2%的寡核苷酸杂质，并能够使用waters_connect软件通过自动化、合规工作流程进行完整质量数确认。

结论

- 一类采用MaxPeak高性能表面(HPS)技术的产品，包括ACQUITY Premier UPLC BSM系统和ACQUITY Premier OST色谱柱，为寡核苷酸杂质分析带来关键优势
- 在合规软件下运行装配ACQUITY Premier产品的BioAccord LC-MS系统，结果展示了寡核苷酸分析在低检测限和色谱重现性方面的改进
- 寡核苷酸杂质分析工作流程可对寡核苷酸杂质进行质量数确认并计算其相对丰度。我们的研究表明，LC-MS平台为经过修饰的寡核苷酸及其杂质的完整质量数确认提供了良好的质量精度（优于15 ppm），而LC-UV信息可测量低至0.2%相对丰度水平的所有样品组分

参考资料

1. Sharma VK, Watts JK Oligonucleotide Therapeutics: Chemistry, Delivery and Clinical Progress, Future Med Chem, 2015, 7(16), 2221–2242.
2. Roberts TK, Langer R, Wood MJA Advances in Oligonucleotide Drug Delivery, Nat Reviews, 2020, 19, 673–694.
3. Catalin E. Doneanu, Jonathan Fox, Emma Harry, Chris Knowles, Ying Qing Yu, Joseph Fredette, Weibin Chen.利用符合法规要求的自动化LC-MS工作流程对寡核苷酸进行完整质量数确认和纯度分析, 2020, 沃特世应用纪要, 720006820ZH <<https://www.waters.com/nextgen/us/en/library/application-notes/2020/an-automated-compliance-ready-lc-ms-workflow-for-intact-mass-confirmation-and-purity-analysis-of-oligonucleotides.html>> .
4. Catalin E. Doneanu, Jonathan Fox, Emma Harry, Chris Knowles, Ying Qing Yu, Joseph Fredette, Weibin Chen.使用BioAccord LC-MS系统对各种经过大量修饰的寡核苷酸进行完整质量数确认分析, 2020, 沃特世应用纪要, 720007028ZH <<https://www.waters.com/nextgen/us/en/library/application-notes/2020/intact-mass-confirmation-analysis-on-the-bioaccord-lc-ms-system-for-a-variety-of-extensively-modified-oligonucleotides.html>> .
5. M. Lauber, T. H. Walter, M. Gilar, M. DeLano, C. Boissel, K. Smith, R. Birdsall, P. Rainville, J. Belanger, K. Wyndham.Low Adsorption HPLC Columns Based on MaxPeak High Performances Surfaces, 2020, Waters White Paper, 720006930EN <<https://www.waters.com/webassets/cms/library/docs/720006930en.pdf>> .
6. DeLano M, Walter TH, Lauber MA, Gilar M, Jung MC, Nguyen J, Boissel C, Patel AV, Bates-Harrison A, Wyndham K Using Hybrid Organic-Inorganic Surface Technology to Mitigate Analyte Interactions with Metal Surfaces in UHPLC, Anal Chem, 2021, 93, 5773–5781.
7. Gilar M, DeLano M, Gritti F Mitigation of Analyte Loss on Metal Surfaces in liquid chromatography, J Chrom A, 2021, 1650, 5773–5781.
8. Amit Patel, Jennifer Simeone, Mathew Delano, Jason Dyke, Susan C. Rzewuski, Moon Chul Jung, Stephen J. Shiner.使用Premier标准品研究色谱表面的惰性, 2021, 沃特世应用纪要, 720007105ZH <<https://www.waters.com/nextgen/us/en/library/application-notes/2021/premier-standards-to-investigate-the-inertness-of-chromatographic-surfaces.html>> .
9. Kathryn Brennan, Mary Trudeau, Paul D. Rainville.利用ACQUITY Premier系统和色谱柱改善寡核苷酸

生物分析的色谱性能, 2021, 沃特世应用纪要, 720007119ZH <

<https://www.waters.com/nextgen/us/en/library/application-notes/2021/utilization-of-the-acquity-premier-system-and-column-for-improved-oligonucleotide-bioanalytical-chromatographic-performance.html>> .

10. Brooke M. Koshel, Robert E. Birdsall, Ying Qing Yu. Improving Recovery and Quantitation of Oligonucleotide Impurities Using the ACQUITY Premier with MaxPeak HPS Technology, 2021, Waters Application Note, 720007238EN <

<https://www.waters.com/nextgen/us/en/library/application-notes/2021/improving-recovery-and-quantitation-of-oligonucleotide-impurities-using-acquity-premier-with-maxpeak-technology.html>> .

特色产品

ACQUITY Premier系统 <<https://www.waters.com/waters/nav.htm?cid=135077739>>

ACQUITY UPLC可变波长紫外检测器 <<https://www.waters.com/514228>>

ACQUITY RDa检测器 <<https://www.waters.com/waters/nav.htm?cid=135077027>>

waters_connect <<https://www.waters.com/waters/nav.htm?cid=135040165>>

搭载ACQUITY Premier技术的BioAccord LC-MS系统 <

<https://www.waters.com/waters/nav.htm?cid=135087537>>

720007301ZH, 2021年7月