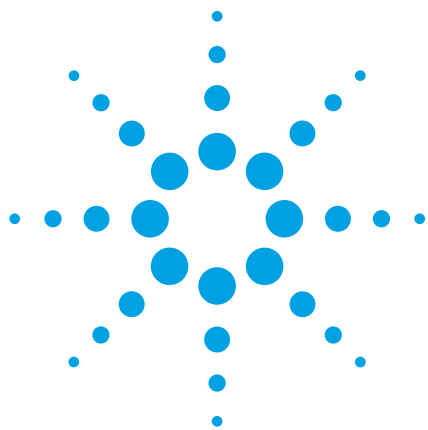




# 使用 Agilent 1290 Infinity LC 系统和 60 mm 安捷伦最大光强卡套式流通池 对潜在遗传毒性杂质进行更高灵敏度的 测定

## 应用简报

药物开发、药物发现

### 作者

Gerd Vanhoenacker, Frank David,  
Pat Sandra  
Research Institute for Chromatography  
Kennedypark 26, 8500 Kortrijk, Belgium  
Edgar Naegele  
安捷伦科技有限公司  
德国瓦尔德布隆



### 摘要

使用 Agilent 1290 Infinity 液相色谱系统分析药物中痕量的潜在遗传毒性杂质。本文开发了一种可分离 10 种芳基胺及氨基吡啶杂质的通用方法。为了获得最大灵敏度，采用了配置高灵敏度 60 mm 安捷伦最大光强卡套式流通池的 Agilent 1290 Infinity 二极管阵列检测器 (DAD)。采用两种通用方法来分离 10 种目标化合物，并使用标准溶液对这两种方法进行了评估。检测限低至 0.2 ng/mL (4 pg 柱上量)。将这些数据与采用最大光强卡套式标准流通池所得的数据进行比较。采用快速方法对实际样品进行了分析，该方法是针对 PGI 和活性药物成分 (API) 的相关组合而开发的。分析时间约为 5 min。在执行简单的样品制备程序之后，以加标和未加标样品对方法的性能进行评估。



**Agilent Technologies**

## 前言

在药物实验室中，色谱纯度分析是药物开发和质量控制的关键环节。潜在遗传毒性杂质 (PGI) 是一类特殊的药物杂质，近来引起了人们越来越多的关注。这些杂质是药物合成或药物制剂生产过程中产生的残留物，也有可能是由活性药物成分 (API) 或赋形剂降解所产生。根据 PGI 的结构及反应性判断，它们可能会具有遗传毒性，因此相关机构出台了结构警示官能团列表。

欧洲和美国相关药品监管机构已经发布了有关如何表征及减少原料药及制剂中 PGI 含量的指导原则<sup>1,2</sup>。遗传毒性杂质的毒理学关注阈值 (TTC) 为 1.5 µg/天的摄入量，该摄入量被认为是可接受的，即出现重大遗传毒性的风险极小<sup>3</sup>。欧洲药品管理局人用药品委员会 (CHMP) 将可接受的风险确定为发生概率应小于十万分之一，这一结论在假定终生暴露于遗传毒性杂质的情况下得出。考虑到总的药物摄入量，相对于 API 而言，分析方法对遗传毒性杂质的检测限应当在低 ppm 水平（例如：当 PGI 浓度水平为 1 ppm 时，每天服用 500 mg 药品，即相当于每天 0.5 µg PGI 的摄入量）。

由于 PGI 种类繁多，极性和挥发性各异，应采用不同的分析方法进行分析。相对于常规的杂质含量测试，要求 PGI 分析的检测限更低。为了在实际样品检测中获得低检测限，通常会用到质谱检测器。在 HPLC 和 UHPLC 分析中使用质谱检测器可获得多重优势，其中最重要的优势是可以提高灵敏度及选择性。近来发表了有关不同种类 PGI 分析方法的综述，其中包括方法选择图表<sup>4</sup>。

一类典型的 PGI 为芳基胺及氨基吡啶，其广泛应用于 API 合成工艺中。本应用简报所讨论物质的结构见图 1。近来有报导使用 LC-MS<sup>5</sup> 及 LC-MS/MS<sup>6</sup> 对这些化合物进行分析的方法。这些系统可以实现所需的灵敏度以检测痕量的 PGI。由于其具有很高的灵敏度和选择性，因此可以将 API 基质的影响降至最低。然而，使用此类新型检测器也有一些缺点，例如投资及运行成本高企，对人员的技能及受训程度要求较高，稳定性欠佳等等。基于上述原因，日常 QC 实验室更倾向于使用廉价且简单的技术，例如 UV 和二极管阵列检测器。不幸的是，相对于三重四级杆等现代质谱系统，这些类型检测器的灵敏度均低得多。

本应用简报介绍了使用 UHPLC 和 DAD 检测器对芳基胺和氨基吡啶进行测定的方法。为提高 Agilent 1290 Infinity 二极管阵列检测器的灵敏度，开发了高灵敏度型最大光强卡套式流通池。该流通池具有 60 mm 光程，内部体积仅有 4 µL。根据比尔定律，相对于 10 mm 光程的标准流通池，新型流通池可使灵敏度提高 6 倍。在与 Agilent ZORBAX RRHD UHPLC 色谱柱配合使用时，可提高分离效率及选择性以避免 API 的基质干扰，从而在不使用 MS 的前提下，使药物中 PGI 痕量分析的检测限显著降低。

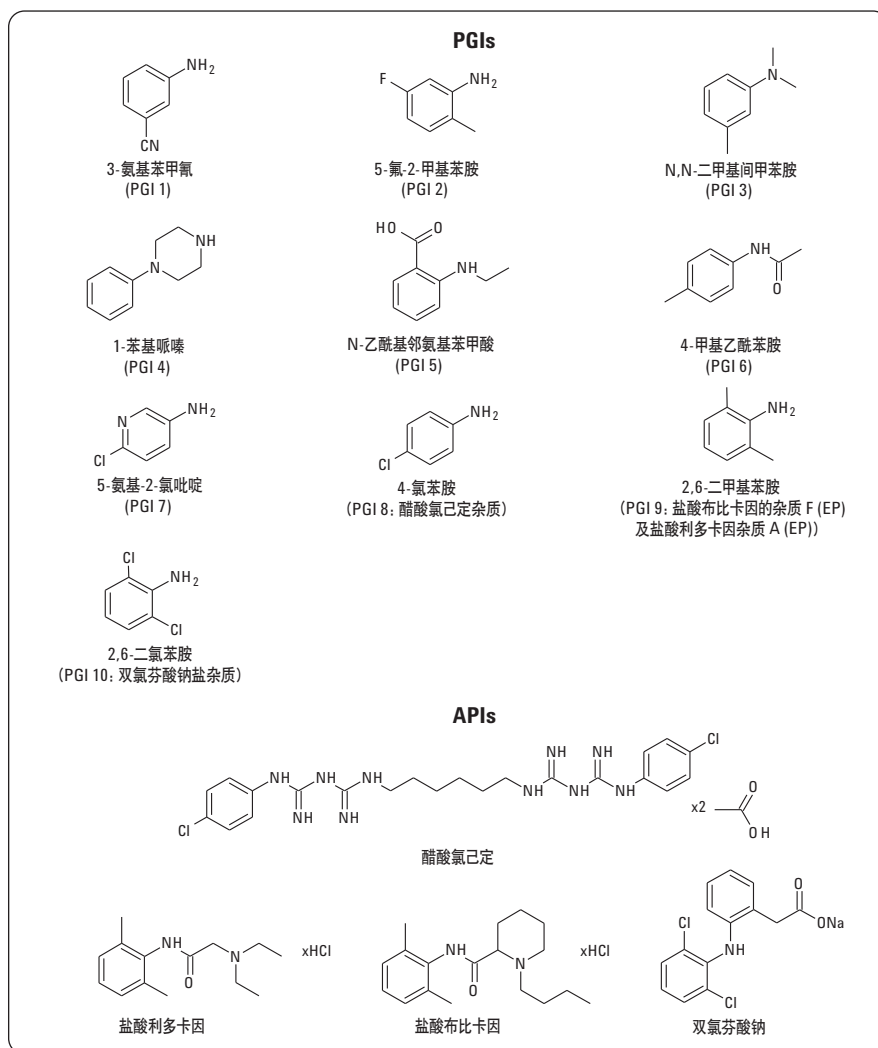


图 1  
本文所研究 PGI 和 API 的结构

# 实验部分

## 标准溶液

使用乙腈配制 100 µg/mL PGI 的混合溶液。将该储备液置于 -18 °C 条件下保存。以 10% 乙腈水溶液进行进一步稀释，所得溶液用于通用方法的评估。

PGI 8、9 和 10 使用乙腈单独配制。使用乙腈进一步稀释上述溶液，以配制专用方法的标准溶液及加标溶液。

## 样品制备

选择以下 API:

- 盐酸布比卡因 (纯度 ≥ 99%)
- 盐酸利多卡因 (纯度 ≥ 99%)
- 醋酸氯己定 (纯度 ≥ 97.5%)
- 双氯芬酸钠 (纯度 ≥ 98%)

样品制备程序如下: 经超声处理后有部分 API 未完全溶解。PGI 在萃取溶剂中的溶解性非常好, 加标回收率高于 70%<sup>5</sup>。

1. 称取 120 mg 样品放入 1.5 mL Eppendorf 管中
2. 必要时加入加标溶液
3. 加入 1.2 mL 乙腈 (API 含量为 10%)
4. 涡旋振荡 30 s
5. 超声处理 5 min
6. 涡旋振荡 30 s
7. 在 13,000 rpm 下离心 2 分钟
8. 使用针头式过滤器 (孔径 0.2 µm, 再生纤维素膜, 安捷伦部件号 5061-3366) 过滤溶液

## 仪器

使用了如下配置的 Agilent 1290 Infinity UHPLC 系统。

| 安捷伦部件号      | 说明                                    |
|-------------|---------------------------------------|
| G4220A      | 配置一体式真空脱气机的 Agilent 1290 Infinity 二元泵 |
| G4226A      | Agilent 1290 Infinity 自动进样器           |
| G1330B      | Agilent 1290 Infinity 柱温箱             |
| G1316C      | Agilent 1290 Infinity 柱温箱             |
| G4212A      | Agilent 1290 Infinity 二极管阵列检测器        |
| G4212-60007 | 安捷伦最大光强卡套式高灵敏度流通池 (60 mm 光程)          |
| G4212-60008 | 安捷伦最大光强卡套式标准流通池 (10 mm 光程)            |

## 色谱条件

### 通用芳基胺和氨基吡啶分析方法

|         | 甲醇方法                                                                                                                                                                                                                                   | 乙腈方法                                                                                             |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 色谱柱:    | Agilent Eclipse Plus C18 RRHD, 150 mm 长 × 3.0 mm 内径, 1.8 µm dp (部件号 959759-302)                                                                                                                                                        |                                                                                                  |
| 进样量:    | 20 µL, 带进样针清洗 (冲洗口, 5 s, 水/甲醇 1/1)                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                  |
| 样品温度:   | 15 °C                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                  |
| 流速:     | 1 mL/min                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                  |
| 流动相:    | A = 5 mM H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 水溶液, pH 2.75<br>B = 甲醇                                                                                                                                       | A = 5 mM H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 水溶液, pH 2.75<br>B = 乙腈 |
| 梯度:     | 0–0.5 min                                                                                                                                                                                                                              | 10% B                                                                                            |
|         | 0.5–6.3 min                                                                                                                                                                                                                            | 10–85% B                                                                                         |
|         | 6.3–6.5 min                                                                                                                                                                                                                            | 85–100% B                                                                                        |
|         | 6.5–7.5 min                                                                                                                                                                                                                            | 100% B                                                                                           |
|         | 7.5–9 min                                                                                                                                                                                                                              | 10% B                                                                                            |
| 柱温:     | 40 °C                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                  |
| DAD 峰宽: | >0.025 min                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                  |
| DAD 信号: | A = Sig 225/5 nm, Ref 450/40 nm (PGI 1, 5)<br>B = Sig 232/5 nm, Ref 450/40 nm (PGI 9, 2)<br>C = Sig 240/10 nm, Ref 450/40 nm (PGI 4, 7, 8, 6)<br>D = Sig 260/10 nm, Ref 450/40 nm (PGI 3)<br>E = Sig 296/10 nm, Ref 450/40 nm (PGI 10) |                                                                                                  |

### 专用方法 (针对特定样品)

|       |                                                                                                     |  |  |  |  |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|
| 色谱柱:  | Agilent Eclipse Plus C18 RRHD, 100 mm 长 × 3.0 mm 内径, 1.8 µm dp (部件号 959758-302)                     |  |  |  |  |
| 流动相:  | A = 5 mM H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> /NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 水溶液, pH 2.75<br>B = 甲醇或乙腈 |  |  |  |  |
| 流速:   | 1.25 mL/min                                                                                         |  |  |  |  |
| 柱温:   | 40 °C                                                                                               |  |  |  |  |
| 进样量:  | 5 µL, 带进样针清洗 (冲洗口, 5 s, 水/甲醇 1/1)                                                                   |  |  |  |  |
| 样品温度: | 15 °C                                                                                               |  |  |  |  |

|      | PGI 8     | PGI 9      | PGI 9      | PGI 10     | PGI 10     |
|------|-----------|------------|------------|------------|------------|
| 改性剂: | 甲醇        | 甲醇         | 乙腈         | 甲醇         | 乙腈         |
| 梯度:  | 0–3.5 min | 30–100%    | 25–100%    | 15–100%    | 50–100%    |
|      | 3.5–4 min | 100%       | 100%       | 100%       | 100%       |
|      | 4–4.8 min | 30%        | 25%        | 15         | 50%        |
| DAD: | 峰宽        | >0.013 min | >0.013 min | >0.013 min | >0.013 min |
|      | 信号        | 240/10 nm  | 232/5 nm   | 232/5 nm   | 296/10 nm  |
|      | 参考文献      | 450/40 nm  | 450/40 nm  | 450/40 nm  | 450/40 nm  |

## 结果与讨论

### 通用方法

之前开发了使用 LC-MS<sup>5</sup> 和 LC-MS/MS<sup>6</sup> 对芳基胺和氨基吡啶进行分析的方法。在这些方法中使用了挥发性流动相。为了优化流动相以便进行高灵敏度二极管阵列检测，将这些方法进行了转换。采用无 UV 吸收的磷酸盐缓冲液代替对 UV 有吸收的甲酸，同时维持相同的 pH 值及相近的离子强度。经过调整之后，色谱选择性与原始的 LC-MS 方法非常接近。另外，在使用较大体积的检测池时，为维持高分离效率，色谱柱内径以及流速也要随之增加。

如果采用 MS 检测，目标 PGI 的色谱分离对于检测而言不十分关键，因为只需要各目标化合物的离子或离子对不同即可进行测定。而 DAD 不具备选择性，因此需要实现一定的色谱分离度。本文所开发的两种通用方法可以实现 10 种 PGI 的完全分离。这两种方法分别采用不同的有机相组分（甲醇或乙腈）和梯度组成。改变有机改性剂可显著影响选择性，同时可使目标溶剂化合物彼此分开并与药物基质分离<sup>5</sup>。

图 2 中所示为使用高灵敏度和标准流通池对标准溶液进行分析的示例，其中分别使用乙腈和甲醇作为有机流动相。相对于标准流通池，在使用高灵敏度流通池时，灵敏度的提高是显而易见的。然而，在灵敏度提高的同时，基线也会受到影响。所有由于样品杂质、系统及流动相引起的基线波动和漂移也会随目标化合物灵敏度的提高而增加。在使用乙腈作为有机相所获得的色谱图中，在 3.6 min 处的杂质峰于上方

轨迹中可见，而在标准流通池谱图中却不存在。同样地，在使用甲醇作为有机相，并使用高灵敏度流通池所获得的谱图中，于 5 min 处可见杂质峰。在空白运行中也检测出了以上杂质峰，因此与样品无关。因此，需要确保所有溶剂尽可能纯净。显然，高灵敏度流通池对溶剂纯度的要求更高。在某些特定情况下，应采取措施以增加色谱分析对于特定分析的选择性。

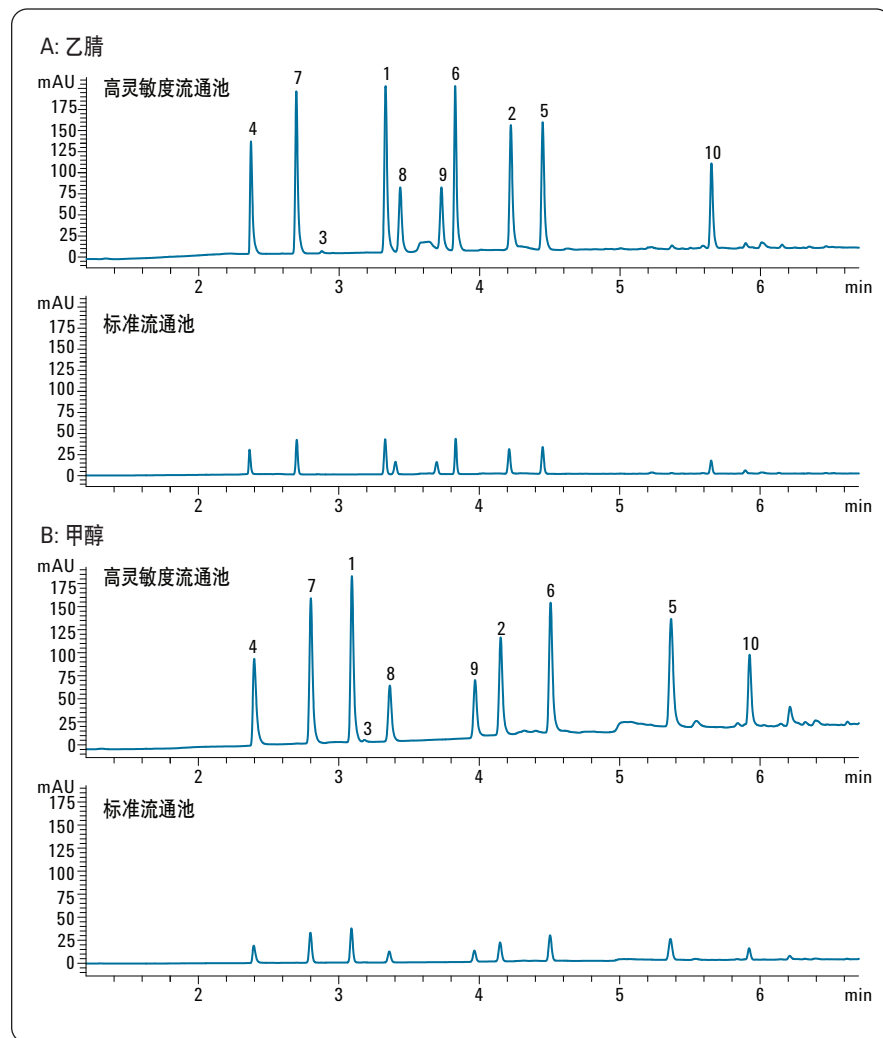


图 2  
使用通用方法在 150 mm 色谱柱上，以 10 mm 标准 DAD 流通池与 60 mm 高灵敏度 DAD 流通池对所有 PGI 的 0.5  $\mu\text{g/mL}$  标准混合物进行分析的结果比较。DAD 波长：232 nm。A：流动相 B 为乙腈，B：流动相 B 为甲醇。

使用所选 PGI 的标准溶液对方法的性能进行评估。以不同浓度水平单次运行的结果测定方法的线性，并通过不同浓度水平（0.01、0.1 和 1 µg/mL）五次连续进样的结果计算进样的重现性。方法验证数据汇总于表 1 中。分别测定了使用高灵敏度和标准 DAD 流通池时的检测限。使用 6 倍光程流通池的影响是显而易见的。检测限显著降低。对于多数杂质，灵敏度提高了 5 倍，而对于某些杂质则会更高（如 PGI 10）。有趣的是，对于其中几种目标 PGI 而言，使用 60 mm 流通池时的检测限与之前在 Agilent 6400 系列三重四级杆 LC/MS 系统上得到的检测限处于同一数量级<sup>6</sup>。

但是，有些化合物的检测限显著高于其它化合物的检测限，有可能是基线波动或系统峰干扰了这些 PGI 的痕量分析（在表 1 中以 \* 标记）。因此，在检测这些 PGI 时，应单独进行方法优化，以降低检测限。

图 3 中所示为 0.1 ppm 标准溶液（0.1 µg/g API，溶液等效浓度为 0.01 µg/mL）的分析结果。该色谱图显示了每种 PGI 在最佳检测波长处的信号响应。

|        | 重复性 (%RSD) |           |         | 线性      |                | LOD (ng/mL) |       |
|--------|------------|-----------|---------|---------|----------------|-------------|-------|
|        | 0.01 µg/mL | 0.1 µg/mL | 1 µg/mL | 范围      | R <sup>2</sup> | 60 mm       | 10 mm |
| 乙腈     |            |           |         |         |                |             |       |
| PGI 1  | 0.48       | 0.19      | 0.05    | 0.5–200 | 1.0000         | 0.2         | 0.5   |
| PGI 2  | 2.38       | 0.50      | 0.04    | 2–200   | 0.9959         | 2*          | 5     |
| PGI 3  | 3.22       | 1.79      | 1.51    | 5–200   | 0.9997         | 5           | 20    |
| PGI 4  | 0.58       | 0.25      | 0.12    | 0.5–200 | 1.0000         | 0.2         | 1     |
| PGI 5  | 0.35       | 0.25      | 0.09    | 0.5–200 | 1.0000         | 0.2         | 1     |
| PGI 6  | 0.61       | 0.14      | 0.02    | 0.5–200 | 0.9999         | 0.2         | 0.5   |
| PGI 7  | 0.66       | 0.07      | 0.01    | 0.5–200 | 1.0000         | 0.2         | 0.5   |
| PGI 8  | 0.63       | 0.42      | 0.12    | 0.5–200 | 1.0000         | 0.5         | 2     |
| PGI 9  | 8.96       | 2.34      | 0.15    | 5–200   | 0.9996         | 2*          | 5     |
| PGI 10 | 1.66       | 0.19      | 0.15    | 0.5–200 | 1.0000         | 0.2         | 2     |

|        | 重复性 (%RSD) |           |         | 线性      |                | LOD (ng/mL) |       |
|--------|------------|-----------|---------|---------|----------------|-------------|-------|
|        | 0.01 µg/mL | 0.1 µg/mL | 1 µg/mL | 范围      | R <sup>2</sup> | 60 mm       | 10 mm |
| 甲醇     |            |           |         |         |                |             |       |
| PGI 1  | 2.11       | 0.07      | 0.06    | 0.5–200 | 0.9997         | 0.2         | 0.5   |
| PGI 2  | 13.26      | 4.03      | 0.12    | 1–200   | 0.9994         | 0.5         | 2     |
| PGI 3  | – (=LOD)   | 2.89      | 0.75    | 10–200  | 0.9985         | 10          | 20    |
| PGI 4  | 4.79       | 0.44      | 0.09    | 1–200   | 0.9999         | 0.5         | 2     |
| PGI 5  | 1.73       | 0.89      | 0.36    | 0.5–200 | 0.9994         | 0.2         | 1     |
| PGI 6  | 4.58       | 2.23      | 0.06    | 5–200   | 0.9997         | 5*          | 10    |
| PGI 7  | 1.46       | 0.55      | 0.03    | 0.5–200 | 0.9999         | 0.2         | 0.5   |
| PGI 8  | 1.67       | 0.24      | 0.22    | 0.5–200 | 1.0000         | 0.2         | 1     |
| PGI 9  | 13.87      | 4.45      | 0.21    | 2–200   | 0.9997         | 2*          | 5     |
| PGI 10 | 2.51       | 0.42      | 0.23    | 1–200   | 0.9992         | 1           | 5     |

\*LOD 高是由于基线干扰大。

表 1  
通用方法的性能

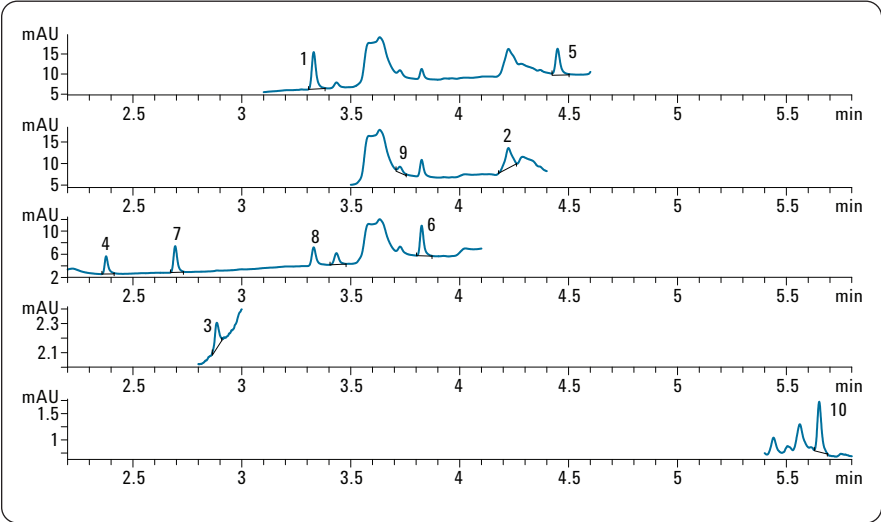


图 3  
使用通用方法在 150 mm 色谱柱上，以乙腈作为有机改性剂，采用 60 mm 高灵敏度 DAD 流通池对 0.01 µg/mL PGI 标准混合物进行分析所获得的色谱图

### 专用方法

对于实际样品中的 PGI 测定，需要避免 API 或是其它含量更大杂质的干扰。为证明 Agilent 1290 Infinity LC 设备对于实际样品的适用性，选择部分 API 进行分析并分别测定已知的 PGI。经过通用方法的初步筛选后，选择合适的流动相梯度及检测器波长，开发适用于各组 API/PGI 分析的专用方法。对于所有专用方法，可使用较短 (10 cm) 的色谱柱，因为不需要分离所有的 PGI，而且分析时间对于药物质量控制来说也是一个关键参数。专用方法（参见实验部分）的分析周期约为 5 min，这对于高效分析来说是绝对可以接受的。

对于所选择的四种药物，分别分析了不加标和加标溶液。加标浓度为 0.1-100 ppm (µg/g API)。将加标样品中测得的浓度与理论（加标）浓度进行对比以确定回收率。有些 API 样品中已含有大量的 PGI。因此，无法计算这些样品中低浓度水平下 PGI 的回收率。

表 2 中列出了氯己定中 PGI 8、布比卡因和利多卡因中 PGI 9 以及双氯芬酸中 PGI 10 的测定浓度及回收率。有些同时列出了使用乙腈或甲醇作为流动相 B 时所获得的结果。大多数回收率值均接近 100%。加标浓度为 0.1 ppm 时，回收率在 80% 到 134% 范围内，在该浓度水平下是较为满意的结果。双氯芬酸中 PGI 10 的检测限可低至 0.01 µg/mL（相对于 API 的浓度为 0.1 ppm）。图 4 中给出了部分样品和标准品的代表性色谱图。

|                                  | 未加标   | 加标<br>0.1 ppm | 加标<br>1 ppm | 加标<br>10 ppm | 加标<br>100 ppm |
|----------------------------------|-------|---------------|-------------|--------------|---------------|
| <b>氯己定中的 PGI 8, 甲醇, 240 nm</b>   |       |               |             |              |               |
| 浓度 (ppm)                         | 42.98 | N/A           | N/A         | 54.71        | 143.97        |
| 回收率 %                            |       |               |             | 117.3        | 101.0         |
| <b>利多卡因中的 PGI 9, 甲醇, 232 nm</b>  |       |               |             |              |               |
| 浓度 (ppm)                         | 3.46  | N/A           | 4.38        | 12.12        | 96.08         |
| 回收率 %                            |       |               | 91.4        | 86.5         | 92.6          |
| <b>利多卡因中的 PGI 9, 乙腈, 232 nm</b>  |       |               |             |              |               |
| 浓度 (ppm)                         | 4.54  | N/A           | 5.82        | 12.98        | 95.09         |
| 回收率 %                            |       |               | 128.2       | 84.4         | 90.5          |
| <b>布比卡因中的 PGI 9, 乙腈, 232 nm</b>  |       |               |             |              |               |
| 浓度 (ppm)                         | 0.00  | N/A           | 1.05        | 9.58         | 99.07         |
| 回收率 %                            |       |               | 104.5       | 95.8         | 99.1          |
| <b>多氯芬酸中的 PGI 10, 甲醇, 296 nm</b> |       |               |             |              |               |
| 浓度 (ppm)                         | 0.00  | 0.13          | 1.07        | 10.26        | 101.40        |
| 回收率 %                            |       | 134.0         | 107.2       | 102.6        | 101.4         |
| <b>多氯芬酸中的 PGI 10, 乙腈, 296 nm</b> |       |               |             |              |               |
| 浓度 (ppm)                         | 0.07  | 0.15          | 1.05        | 10.33        | 100.49        |
| 回收率 %                            |       | 80.0          | 97.9        | 102.6        | 100.4         |

表 2  
通过加标和不加标实验对 API 分析专用方法的性能进行评估。（ppm 是相对于 API 的浓度。API 在样品溶液中的含量为 10%）

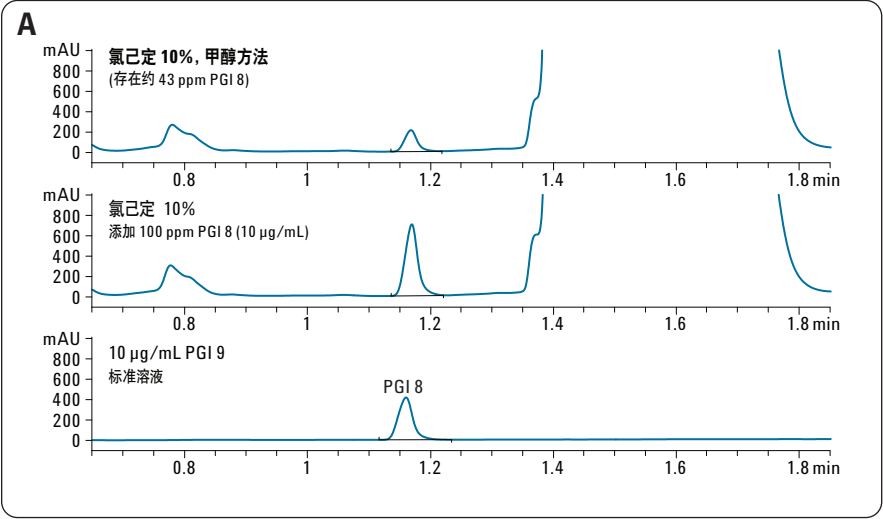
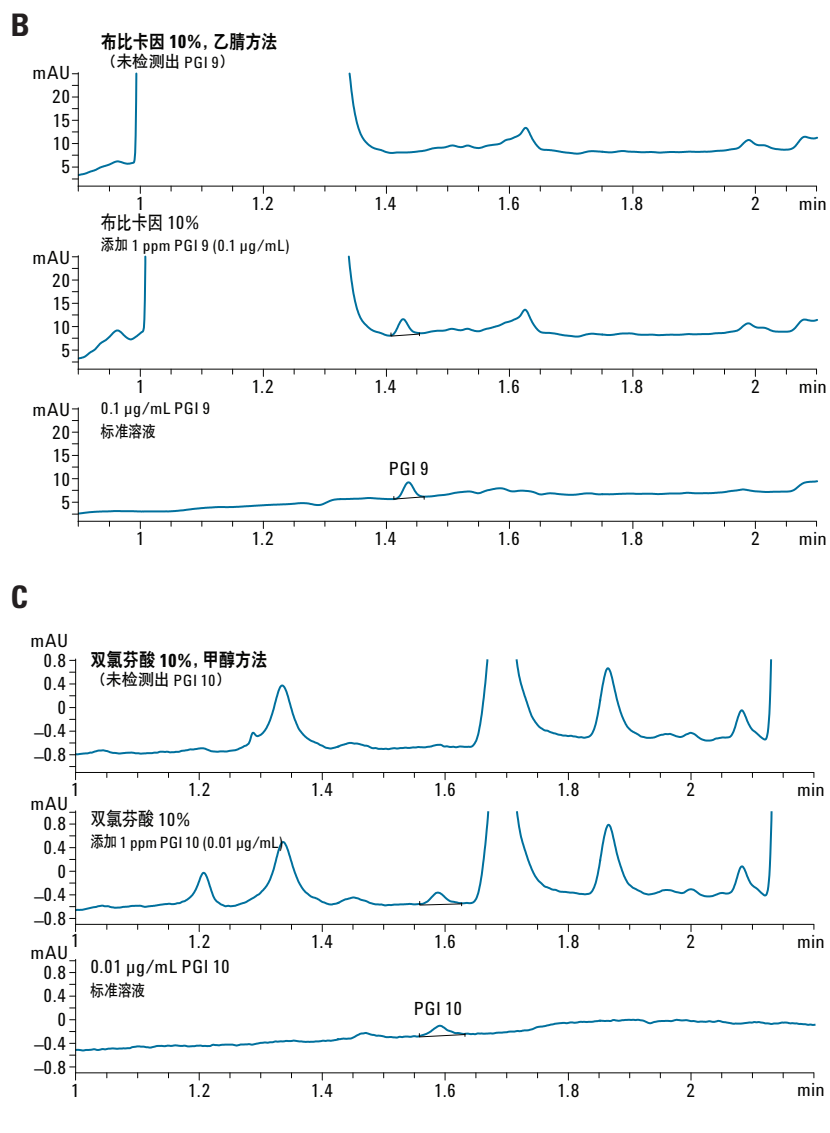


图 4  
使用专用方法对实际样品、加标样品以及标准溶液进行分析所获得的代表性色谱图。A: 氯己定中的 PGI 8; B: 布比卡因中的 PGI 9; C: 双氯芬酸中的 PGI 10。（待续）



**图 4**  
使用专用方法对实际样品、加标样品以及标准溶液进行分析所获得的代表性色谱图。A: 氯己定中的 PGI 8;  
B: 布比卡因中的 PGI 9; C: 双氯芬酸中的 PGI 10

## 结论

该应用简报清楚地表明, 配备 60 mm 高灵敏度最大光强卡套式流通池的 Agilent 1290 Infinity LC-DAD 是常规分析 API 中痕量 PGI 的强有力工具。对于此类分析采用不基于质谱的系统, 是昂贵且复杂的 LC-MS 和 LC-MS/MS 系统的理想替代解决方案。

使用通用方法时, 标准溶液中杂质的检测限可低至 4 pg 柱上量。针对特定 API 而开发的专用方法, 可用于实际样品中特定浓度水平下 PGI 的快速分析。

## 参考文献

1. Committee for Medicinal Products for Human Use, Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities, EMEA, June 2006, <http://www.emea.europa.eu>.
2. Guidance for Industry, Genotoxic and Carcinogenic Impurities in Drug Substances and Products: Recommended Approaches, US FDA, December 2008, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm079235.pdf>.
3. L. Müller, R. J. Mauthe, C. M. Riley, M. M. Andino, D. De Antonis, C. Beels, J. DeGeorge, A. G. M. De Knaep, D. Ellison, J.A. Fagerland, R. Frank, B. Fritschel, S. Galloway, E. Harpur, C. D. N. Humfrey, A. S. Jacks, N. Jagota, J. Mackinnon, G. Mohan, D. K. Ness, M. R. O'Donovan, M. D. Smith, G. Vudathala, L. Yotti, *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 44 (2006) 198-211.
4. F. David, K. Jacq, G. Vanhoenacker, P. Sandra, A. Baker, LC-GC Europe 22 (2009) 552-561.
5. G. Vanhoenacker, E. Dumont, F. David, A. Baker, P. Sandra, *J. Chromatogr. A* 1216 (2009) 3563-3570.
6. G. Vanhoenacker, F. David, P. Sandra, Agilent Technologies, publication 5990-5732EN, June 2010.

[www.agilent.com/chem/cn](http://www.agilent.com/chem/cn)

© 安捷伦科技 (中国) 有限公司, 2011  
2011 年 3 月 1 日  
出版号 5990-7443CHCN



**Agilent Technologies**