



RapidFire 用于先导化合物发现的相关文献

期刊论文

2011 年《生物有机化学与医药化学通讯》—— 辉瑞

***N*-benzylimidazole carboxamides as potent, orally active stearoylCoA desaturase-1 inhibitors (N-苄基咪唑甲酰胺作为强效口服活性硬脂酰 CoA 去饱和酶-1 抑制剂)。**

Atkinson KA, Beretta EE, Brown JA, Castrodad M, Chen Y, Cosgrove JM, Du P, Litchfield J, Makowski M, Martin K, McLellan TJ, Neagu C, Perry DA, Piotrowski DW, Stepan CM, Trilles R. 辉瑞全球研发中心, 格朗顿实验室, 辉瑞制药有限公司, 美国康涅狄格州格朗顿市, 06340。

Bioorg Med Chem Lett. 2011 年 3 月 15 日; 21(6): 1621-5. 2011 年 1 月 31 日电子版。

网页链接: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324691>

摘要: 鉴定出一种具有良好的长效 SCD 体内抑制药代动力学特征的强效小分子抑制剂。首先通过 RapidFire 高通量质谱 (RF-MS) 分析鉴定出一种低分子量酰基胍 (5a), 然后使用迭代文库设计快捷地探测分子的酰胺和尾部区域。使用单例合成探测核心变化。对 SCD 抑制剂 (5b) 的生物学评价包括 SCD-1 的体外效力评价和对饲以低必需脂肪酸 (LEFA) 饮食的大鼠中血浆去饱和指数 (DI) 的体内调控。除 DI 的剂量依赖性降低之外还注意到了对啮齿类动物眼部组织的影响。因此, 在大鼠中, 这些 SCD 抑制剂仅仅再现了 SCD-1 敲除小鼠的部分表型。

2011 年《生物分子筛选杂志》

Advances in Label-Free Screening Approaches for Studying Sirtuin-Mediated Deacetylation (无标记筛选方法用于研究 sirtuin 介导的去乙酰化的进展)。

Rye PT, Frick LE, Ozbal CC, Lamarr WA。

J Biomol Screen. 2011 年 9 月 12 日。[印刷前电子版]。

网页链接: <http://jbx.sagepub.com/content/early/2011/09/10/1087057111420291.abstract>

摘要: sirtuin 酶是一类 NAD⁺ 依赖型组蛋白去乙酰化酶, 由于其在通过对组蛋白和包括 p53 在内的众多转录因子进行去乙酰化而调控基因表达和细胞分化中的作用而成为表观遗传学研究的一个焦点。在此, 本文作者提出了两种使用高通量质谱方法研究 sirtuin 活性的无标记筛选方法。第一种方法涉及对天然肽的检测并且通过实现对多种修饰状态的同时、直接的测量而为更详尽的机制研究提供了平台。第二种方法通过测量由 sirtuin 依赖性去乙酰化形成的 O-乙酰基-ADP 核糖副产物而消除了对底物特异性分析开发的需求。两种方法均用于研究多种 sirtuin 酶对多种肽底物的去乙酰化。结果显示, 结合常数、抑制性以及某些情况下包括活化在内的动力学数据在各方法之间以及与文献先例之间具有良好的相关性。此外, 由于能够通过 O-乙酰基-ADP 核糖生成量监测 sirtuin 活性, 因此可针对全蛋白底物开展实验。本文展示了 SIRT3 对全组蛋白的去乙酰化以及对其的抑制, 并且显示出使用更具生物相关性的分子筛选 sirtuin 的可行性。

2011 年《生物分子筛选杂志》

Advances in Label-Free Screening Approaches for Studying Histone Acetyltransferases (无标记筛选方法用于研究组蛋白乙酰转移酶的进展)。

Rye PT, Frick LE, Ozbal CC, Lamarr WA。

J Biomol Screen. 2011 年 9 月 9 日。[印刷前电子版]。

网页链接: <http://jbx.sagepub.com/content/early/2011/09/08/1087057111418653.abstract>

摘要: 组蛋白乙酰转移酶 (HAT) 催化了乙酰基团从乙酰辅酶 A 供体分子向蛋白质内特定的赖氨酸残基的转移。众所周知, 蛋白质的乙酰化状态 (尤其是组蛋白的乙酰化状态) 可调控它们的分子间结合特性并且控制多种细胞过程, 最显著的是转录激活。此外, 已发现 HAT 活性的失调与多种癌症的发展相关联; 因此影响这些酶的化合物具有作为治疗剂的巨大潜力。本文提出的研究展示了三种无标记 HAT 筛选方法, 均基于高通量质



谱技术对一种或多种底物-产物对的快速直接测量。第一种方法涉及同时监测肽的所有可能的乙酰化状态来测定 HAT 活性。第二种方法通过直接检测乙酰辅酶 A 辅底物和辅酶 A 副产物而测定肽和全蛋白底物上的乙酰化反应。最后, 本文作者证实使用飞行时间质谱能够以相同的高通量方式直接监测全组蛋白乙酰化状态。使用这些技术可产生化合物介导的抑制数据, 从而将质谱确立为用于这一挑战性靶标类的通用无标记的生物相关筛选方法。

2011 年《生物分子筛选杂志》—— 辉瑞/BIOCIUS

High-Throughput Screening Assay for Sphingosine Kinase Inhibitors in Whole Blood Using RapidFire Mass Spectrometry (使用 RapidFire 质谱法对全血中鞘氨醇激酶抑制剂的高通量筛选分析)

Maureen K. Highkin, Matthew P. Yates, Olga V. Nemirovskiy, William A. Lamarr, Grace E. Munie, John W. Rains, Jaime L. Masferrer, Marek M. Nagiec

J Biomol Screen 2011 年 2 月 4 日 vol. 16 no. 2 272-277

网页链接: <http://jbx.sagepub.com/content/16/2/272.abstract>

说明: 本文还在 2010 年度 APA 上作为海报进行过展示。

摘要: 为便于发现调控鞘氨醇-1-磷酸 (S1P) 信号转导的化合物, 本文作者使用高通量质谱技术测量了人全血中的 S1P 形成。由于血液含有内源性鞘氨醇 (SPH) 和 S1P, 因此选用质谱法检测了外源性加入的 17 个碳原子长的鞘氨醇变体 C17SPH 向 C17S1P 的转化。本文作者开发了在使用 RapidFire® 质谱系统进行分析之前在 384 孔板中实现全血的均匀混合的程序, 适用于对从 96 和 384 孔板内的血液中提取 S1P 需要最少操作干预的方法。

2010 年《生物分子筛选杂志》—— 先灵葆雅/BioTrove/西东大学/默克/爱达荷国家实验室

Screening for antibacterial inhibitors of the UDP-3-O-(R-3-hydroxymyristoyl)-N-acetylglucosamine deacetylase (LpxC) using a high-throughput mass spectrometry assay (使用高通量质谱分析对 UDP-3-O-(R-3-羟基豆蔻酰基)-N-乙酰氨基葡萄糖去乙酰酶 (LpxC) 抗菌性抑制剂的筛选)。

Langsdorf EF, Malikzay A, Lamarr WA, Daubaras D, Kravec C, Zhang R, Hart R, Monsma F, Black T, Ozbal CC, Miesel L, Lunn CA

J Biomol Screen. 2010 年 1 月; 15(1): 52-61

网页链接: <http://jbx.sagepub.com/content/15/1/52.abstract>

摘要: 描述了用于测量 UDP-3-O-(R-3-羟基豆蔻酰基)-N-乙酰氨基葡萄糖去乙酰酶 LpxC 催化活性的高通量质谱分析。结果显示, 基于质谱法的筛选是用于检测参与难检测反应的酶靶标抑制剂的重要高通量筛选工具。

现状: 寻找一种基于天然 LpxC 底物实施无标记抑制筛选的方法以便开发更为优良的抗菌药物。LpxC (在革兰氏阴性细菌中是内毒素生物合成的关键性去乙酰酶) 是众所周知的抗菌和抗炎药物靶标, 但是基于该酶抑制剂的有效药物却难以开发。通常, 科学家采用基于 LpxC 替代底物的光学测定从化合物库筛选 LpxC 抑制剂。替代底物具有大于天然底物 100 倍的 Km, 而 Km 的这一巨大差异可能是先前开发有效抑制剂多次失败的原因。

解决方案: 应对挑战: 通过与 RapidFire 科学家合作, 使用 RapidFire 基于 SPE 的自动化系统结合对天然 LpxC 底物的质谱分析开发了分析方法。RapidFire 团队使用这一新型 LpxC 分析方法对客户的压缩化合物库 (约 250,000 孔) 快速地实施了初级筛选分析。随后使用次级筛选确证几种新型抑制剂。

结果: 获得了一种新型有效药物相关的三项新专利申请并且该药物具有治疗革兰氏阴性细菌感染及其关联炎症疾病的潜在前景。



2009 年《验定与药品开发技术》—— 默克/BioTrove

Label-free high-throughput screening via mass spectrometry: a single cystathionine quantitative method for multiple applications (通过质谱法进行的无标记高通量筛选: 适合多个应用的单一胱硫醚定量方法)。

Holt TG、Choi BK、Geoghagen NS、Jensen KK、Luo Q、LaMarr WA、Makara GM、Malkowitz L、Ozbal CC、Xiong Y、Dufresne C、Luo MJ

Assay Drug Dev Technol. 2009 年 10 月; 7(5): 495-506

网页链接: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/adt.2009.0200>

摘要: 无标记质谱 (MS) 技术特别适合药物发现筛选的酶分析设计。...我们的结果显示, HTMS 方法可用于筛选含有血清的样品、用于基于细胞的分析以及用于肝脏外植体。该体外分析方法无需改动而能向次级分析扩展的全新能力能够节省药物发现项目大量的开发时间。

2009 年《组合化学与高通量筛选》

A Case Study on Acetyl-Coenzyme A Carboxylase using RapidFire – Mass Spectrometry (RF- MS) (使用 RapidFire-质谱法 (RF-MS) 对乙酰辅酶羧化酶的案例研究)

Maxine Jonas、William A. LaMarr 和 Can Özbal

摘要: 在本综述中讨论了在高通量分析中利用质谱法的多种技术和手段。主要介绍了利用基于四极杆的质谱法从化合物库筛选用以鉴定抑制剂和/或活化剂的酶靶标。详细描述了 RapidFire 质谱系统作为与三重四极杆质谱仪相连的集成在线固相萃取系统, 还描述了对乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 分析的一系列抑制剂的鉴定。

2008 年《分析化学学报》—— 辉瑞/BioTrove

Development of a high-throughput screening assay for stearyl-CoA desaturase using rat liver microsomes, deuterium labeled stearyl-CoA and mass spectrometry (使用大鼠肝脏微粒体、氘标记的硬脂酰 CoA 和质谱法开发对硬脂酰 CoA 去饱和酶的高通量筛选分析)。

Soulard P、McLaughlin M、Stevens J、Connolly B、Coli R、Wang L、Moore J、Kuo MS、LaMarr WA、Ozbal CC、Bhat BG Anal Chim Acta. 2008 年 10 月 3 日; 627(1): 105-11

网页链接: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003267008006867>

摘要: 最近的几篇报道指出, 硬脂酰 CoA 去饱和酶 1 (SCD1) 作为单不饱和脂肪酸合成中的限速酶, 在调控代谢活跃组织内的脂质内稳态和脂质氧化中发挥着重要作用。对超过 170 万种压缩格式的化合物的高通量质谱筛选表明这一酶靶标可以作为药物靶标。将质谱应用于高通量筛选, 便可以建立高质量筛选方案, 对其他方法难以检测的靶标 SCD1 进行筛选。

2008 年《组合化学与高通量筛选》—— 凯帕西公司 (和光) /BioTrove

Back to basics: label-free technologies for small molecule screening (回复本原: 用于小分子筛选的无标记技术)。

Shiau AK、Massari ME、Ozbal CC

Comb Chem High Throughput Screen. 2008 年 3 月; 11(3): 231-7

网页链接: <http://www.benthamdirect.org/pages/content.php?CCHTS/2008/00000011/00000003/0006A.SGM>

摘要: 当今药物发现中的小分子高通量筛选主要采用依赖于人工标记或报告系统的技术。尽管这些手段是有效的, 但是它们受到特定实验限制的影响, 如所选标记物造成的构象限制或者化合物荧光/淬灭的影响。无标记方法允许研究人员研究更天然的系统且无需读取荧光或发光强度, 从而有可能使多种这些问题得到解决。然而, 由于通量和费用限制, 无标记方法很大程度上仅作为次级分析的基础起到辅助作用。在本综述中, 我们介绍了近期基于阻抗和光学生物传感器的自动化膜片钳技术和质谱技术的进展, 这些进展改善了易用性和通量, 因而提高了它们对于初级筛选小型至中型化合物库的实用性。这些技术的最终成熟将使药物发现研究人员得以利用操作需求最低的生物系统筛选大型化合物库。



2007 年《生物分子筛选杂志》——拜耳/BioTrove

High-throughput mass spectrometry screening for inhibitors of phosphatidylserine decarboxylase (对磷脂酰丝氨酸脱羧酶抑制剂的高通量质谱法筛选)。

Forbes CD, Toth JG, Ozbal CC, Lamarr WA, Pendleton JA, Rocks S, Gedrich RW, Osterman DG, Landro JA, Lumb KJ
J Biomol Screen. 2007 年 8 月; 12(5): 628-34

网页链接: <http://jbx.sagepub.com/content/12/5/628.abstract>

摘要: 描述了用于测定磷脂酰丝氨酸脱羧酶 (PISD) 的催化活性的高通量质谱分析。PISD 在脂质合成期间将磷脂酰丝氨酸转化为磷脂酰乙醇胺。测定 PISD 活性的传统方法通量较低, 不适用于对大型化合物库的高通量筛选。高通量质谱分析使用 RapidFire (商标) 平台以每 7.5 秒一个样品的速度直接地测定磷脂酰丝氨酸和磷脂酰乙醇胺。本方法稳定可靠, 对于 9920 种化合物的筛选具有 0.79 的平均 Z' 值。在选用于确证的 60 种化合物中, 54 种在剂量反应研究中具有活性。应用高通量质谱法, 可以对其他方法难以检测的靶标实行高质量筛选。

2007 年《生物分子筛选杂志》——拜耳/BioTrove

High-throughput screening by mass spectrometry: comparison with the scintillation proximity assay with a focused-file screen of AKT1/PKB alpha (采用质谱法进行的高通量筛选: 与 AKT1/PKB α 的闪烁逼近分析结合集中文库筛选的比较)。

Quercia AK, LaMarr WA, Myung J, Ozbal CC, Landro JA, Lumb KJ
J Biomol Screen. 2007 年 6 月; 12(4): 473-80

网页链接: <http://jbx.sagepub.com/content/12/4/473.abstract>

摘要: 质谱法是一种新兴的无标记高通量筛选方法。质谱法的主要限制在于通量, 这是由于在离子化之前需要对样品进行纯化。本文作者将自动化高通量质谱 (HTMS) 系统 (RapidFire) 与闪烁逼近分析 (SPA) 进行了比较。针对激酶抑制剂的集中文库筛选了癌症治疗靶标 AKT1/PKB α , 对表现出大于 50% 抑制的所有化合物测定了 IC50 值。将在初级筛选中表现出低于或等于 50% 抑制的一系列其它化合物选为对照以确认非活性物。这些所选的化合物预期能鉴定常见活性物、常见非活性物、假阳性物和假阴性物。对于初级活性化合物鉴别和确证, HTMS 和 SPA 结果相互吻合。

2004 年《验定与药品开发技术》——BioTrove

High Throughput Screening via Mass Spectrometry: A Case Study Using Acetylcholinesterase (通过质谱法进行高通量筛选: 使用乙酰胆碱酯酶进行的案例研究)

Can C. Ozbal, William A. LaMarr, John R. Linton, Donald F. Green, Arrin Katz, Thomas B. Morrison 和 Colin J.H. Brennan

摘要: 基于质谱法的筛选可应用于广泛的靶标, 包括使用脂质、脂肪酸、磷脂、类固醇、前列腺素和其他一般不适于传统筛选技术的化合物之类底物的棘手靶标。这一方法的主要限制在于通量, 这使得通过质谱法进行高通量筛选并不现实。我们展示了一种适合先导化合物发现应用的基于质谱法的技术和硬件。质谱法可以使用广泛酶靶标的生物天然底物来设计无标记分析。这一系统可用于对复杂反应混合物中分析物的直接定量, 并具有 4-5 s 每样品的典型通量。我们开发了基于质谱法的分析, 用于鉴定乙酰胆碱酯酶的抑制剂, 该酶在阿尔兹海默氏病中具有重要临床意义。采用本系统筛选了一个小型化合物库。鉴定出了多种强力抑制剂, 并测定了这些抑制剂的 IC50 值。



[先导化合物发现相关海报和报告](#)

2012 年度 SLAS —— 安捷伦科技 (海报)

A Label-Free Screening Approach to Epigenetic Drug Discovery: Using Mass Spectrometry to Monitor Protein and Nucleic Acid Modification Events (用于表观遗传学药物发现的一种无标记筛选方法: 使用质谱法监测蛋白质和核酸修饰事件)

William A. LaMarr, Peter T. Rye, Lauren E. Frick, 安捷伦科技有限公司, 马萨诸塞州韦克菲尔德市 01880

2012 年度 SLAS —— 安捷伦科技 (海报)

High-throughput Measurement of DNA Mono- and Oligo-nucleotides by RapidFire/TOF-MS (通过 RapidFire/TOF-MS 对 DNA 单核苷酸和寡核苷酸的高通量测量)

William A. LaMarr¹, Deyu Li², Vipender Singh², John M. Essigmann² 和 Peter T. Rye¹) 安捷伦科技有限公司, 马萨诸塞州韦克菲尔德市。2) 麻省理工学院, 化学与生物工程系, 马萨诸塞州剑桥市。

2011 年度 SBS —— BIOCIUS (海报)

Advances in Label-Free Screening Approaches for Studying Histone Acetyltransferases (无标记筛选方法用于研究组蛋白乙酰转移酶的进展)

组蛋白乙酰转移酶 (HAT) 催化乙酰基团从乙酰辅酶 A 供体分子向蛋白质内的序列特异性赖氨酸残基转移。众所周知, 蛋白质的乙酰化状态 (尤其是组蛋白的乙酰化状态) 可调控它们的分子间结合特性并且控制多种细胞过程, 最显著的是转录激活。此外, 已发现 HAT 活性失调与多种癌症的发展相关联; 因此影响这些酶的化合物具有作为治疗剂的巨大潜力。本文提出的研究展示了三种无标记 HAT 筛选方法, 均基于高通量质谱技术对一种或多种底物/产物对的快速和直接测量。一种方法涉及同时监测肽的所有可能的乙酰化状态以测定 HAT 活性。另一方法测定辅底物和辅酶 A 副产物。最后, 我们证实使用飞行时间 (TOF) 质谱能够以相同的高通量方式直接监测全组蛋白乙酰化状态。使用这些技术可产生化合物介导的抑制数据, 从而将质谱确立为用于这一挑战性靶标类的通用无标记的生物相关筛选方法。

2010 年度 ASMS —— 百时美施贵宝 (海报)

Development of a High-Throughput MS-Based Bioanalytical Method for Assessment of P-Glycoprotein Inhibition (开发基于高通量 MS 的生物分析方法用于 P-糖蛋白抑制评估)

对潜在候选药物和诸如 P-糖蛋白 (P-gp) 这样的转运蛋白之间的药物-药物相互作用的评估是药物发现早期可行性筛选的重要组成部分。可通过以地高辛作为底物探针实施双向 Caco-2 渗透性研究来测定 P-gp 的抑制。现有的方法包括以数分钟每样品的速度使用液体闪烁计数法分析 H₃-地高辛或使用 LC-MS 检测分析非标记地高辛。我们的目标在于开发“无标记”的分析方法并且提供足够的通量以支持这一潜在高容量分析。质谱检测是进行地高辛分析的理想选择, 这是因为该方法“无标记”、灵敏、特异并且可靠。然而, 使用传统的 LC-MS/MS 不能达到足以支持筛选分析的生物分析通量。为应对这一问题, 我们在 BIOCIUS RapidFire™ (RF)-MS/MS 系统上开发了用于地高辛分析的超快速方法, 其具有约 9 秒每样品的周期。为验证该 RFMS/MS 方法的准确性, 建立了传统的 LC-MS/MS 方法用于结果比较。通过开发利用 Xlfit 进行标准曲线线性回归和初步结果计算的内部宏实现数据处理。所获得的数据表明, 在测定 P-糖蛋白的抑制中 RF-MS/MS 方法产生了与 LC-MS/MS 和放射性标记分析相当的结果。



2010 年度 ASMS —— BIOCIUS (海报)

Evaluation of Accurate Mass TOF-MS for Use in High Throughput PAMPA & Plasma Protein Binding Screens (精确质量 TOF-MS 用于高通量 PAMPA 和血浆蛋白结合筛选的评估)

渗透性测定 (即 PAMPA) 和血浆蛋白结合 (PPB) 分析用于在发现过程早期筛选药物化合物以排除表现不佳的化合物并且/或者鉴定需要加以修饰的化合物。由于灵敏、特异且稳定, 质谱法已成为这些分析的首选分析方法。在传统上, 这些分析利用了串联 MS, 其局限性在于需要针对化合物进行方法开发。由飞行时间 (TOF) 质谱法提供的精确质量的使用消除了对 MRM 优化的需求, 本文对此进行了研究, 其对于 MS 方法开发成为瓶颈的多种其他体外 ADME 分析具有启示意义。

分析了具有不同理化性质的多种市售药物化合物。使用与 ABSciex API4000 联用的 RapidFire RF300 或与 Agilent 6530 Q-TOF 联用的 RapidFire RF360 组成的超快速 SPE-MS 系统以 6-8 秒每样品的速度分析样品。在 QqQ 上对各化合物的 MS 条件进行了优化, 在 Q-TOF 上对全部化合物使用了通用的 MS 条件。对所有分析使用了单一的通用 SPE 条件。

对于各组分析, 使用 SPE-TOF 获得的结果与文献数值相当, 与 SPE-MS/MS 系统得出的结果相关性非常好 ($R^2 > 0.9$)。有趣的是, Q-TOF 成功地分析了在 QqQ 上无法分析的化合物。在两种不同的设备上测定的分析值的紧密相关性说明, 准确质量 MS 仪器的应用是用于 PAMPA 分析与血浆蛋白结合分析的 MRM 方法开发的有效替代方法。无需 MRM 方法开发显著地加快了工作流程并且改善了实验室效率。这些通用 SPE-TOF 方法还可用于通常使用 QqQ 分析的其他体外 ADME 分析。

2009 年度 ASMS —— 葛兰素史克 (海报)

Label-free High-throughput Whole Protein Kinase Screening Assay (无标记高通量全蛋白激酶筛选分析)

蛋白激酶通过催化靶标底物的磷酸化而参与多种细胞过程的调控。激酶活性的失调可见于多种疾病; 因此, 蛋白激酶抑制剂提供了靶向影响这些疾病的机会。为方便激酶抑制剂的筛选和表征, 我们开发了基于质谱的高通量筛选方法来测定它们对于激酶活性的影响, 这就使得可以使用全蛋白底物, 以利于检测竞争性和非竞争性抑制剂。此外, 这一分析并不依赖于位点特异性抗体, 允许对磷酸化丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸残基进行检测。最后, 质谱法有助于定量研究具有多重磷酸化位点的蛋白质的复杂动力学。

2009 年度 ASMS —— OSI (海报)

Discovery of Novel Inhibitors of Serine Palmitoyltransferase (SPT) by Mass Spectrometry-based High-throughput Screening (HTS) (通过基于质谱法的高通量筛选 (HTS) 发现丝氨酸棕榈酰基转移酶 (SPT) 的新型抑制剂)

已发现肥胖症与神经酰胺蓄积及其导致的胰岛素敏感性受损相关。SPT 可能代表了神经酰胺合成途径内有望用以治疗 2 型糖尿病的潜在酶靶标。使用鉴定哺乳动物 SPT 抑制剂的基于质谱法的 HTS 方法筛选了一个包含 250,000 多种小分子的化合物库。通过筛选从多种化学型中鉴定出强力 SPT 抑制剂。开发了基于质谱法的 HTS 方法以鉴定 SPT 的抑制剂, 这种酶此前对于传统筛选方法而言颇为棘手。本筛选成功地从数种不同化学型中鉴定出哺乳动物 SPT 活性的强力抑制剂。



ASMS 2009 年度 —— 默克 (用户研讨会报告)

“The Application of RapidFire MS in a High-throughput Production Assay Lab” (RapidFire MS 在高通量生产分析实验室中的应用)

本报告由默克研究实验室的 Deborah Zink、Tom Holt、Jonathon Lum、Marta Arocho、Anne Vergnon、Gerica Galviz、Claude Dufresne 合作撰写，涉及默克最初外包的 RapidFire 项目以开发药物-药物相互作用的生产分析。他们宣称在不到 5 个月的时间内从零开始开发了五项生产分析，最终购置了全套仪器设备。他们进一步介绍说，他们成功地测试了该设备的过夜运行并且预计能在 5 个月内收回购置成本。

ASMS 2009 年度 —— 勃林格殷格翰 (用户研讨会报告)

“A Novel and Integrated Platform for Fully Automated High Throughput LC-MS/MS Analysis of in vitro ADME Sample” (用于对体外 ADME 样品进行全自动高通量 LC-MS/MS 分析的新型集成平台)

本报告由 Andreas H. Luippold (勃林格殷格翰股份有限公司) 撰写，描述了 BI 公司是如何使用 RapidFire 技术使 96 孔板的分析周期由 80 分钟降至 13 分钟的。

2009 年度 SBS —— 健赞 (海报)

Discovery of Small Molecule Inhibitors of GM3 Synthase via High-throughput Mass Spectroscopy (通过高通量质谱法发现 GM3 合成酶的小分子抑制剂)

开发了使用 RapidFire 系统进行的无标记生化 HTS 分析，实施 HTS 以寻获 GM3 合成酶的小分子抑制剂。在 10 uM 下单次筛选了 250,000 种化合物。已经鉴定出 1816 种活性化合物，命中率为 0.7%，在 10 uM 下重复实验验证了 1217 种活性化合物，确证率为 67%。当前正在对确证的活性化合物进行效力和选择性的评估。通过本生化筛选确证的 GM3 合成酶的强力特异性活性化合物将有助于指导药物化学工作以寻获 GM3 合成酶的小分子抑制剂。RapidFire 系统能够测定其他已知传统方法难以测定的蛋白质酶活性。我们已经证明 RapidFire 系统可用于多种酶分析，如 GM3 合成酶和 ST6Gal-1。

2009 年度 SBS —— BIOCIUS (海报)

High-throughput Mass Spectrometric Detection of Histone 3 Demethylation (对组蛋白 3 去甲基化的高通量质谱检测)

通过使用 LSD1 酶和二甲基化组蛋白 3 肽 (H3K4me2) 之间的反应作为实例，我们在此展示了 RapidFire-MS 直接研究表观遗传学变化的实用性。RapidFire 平台通过数秒钟内完成在线脱盐实现了对体外反应中天然分子的高通量质谱分析，与之相比 HPLC 需要数分钟。

对表观遗传学药物靶标候选物的早期鉴定。

现状：一家致力于基于表观遗传学药物靶标的新兴领域的生物制药公司，在探寻一种更为快捷和有效的方式来推进其筛选项目。传统上使用常规的筛选方法筛选表观遗传学靶标；然而该公司着眼于基于天然分析物的技术，其通过测定蛋白质结构中的细微修饰可提供更具生物相关性的数据。

应对挑战：通过与 BIOCIUS 内部科学家的合作，开发并优化了对甲基化酶、乙酰化酶、磷酸酶和参与组蛋白和染色质调控的其他修饰酶类的分析。RapidFire 质谱平台能够研究不适用 HPLC、荧光或发光筛选方法的反应。该技术避免了某些干扰影响（如自体荧光）并提供了早期药物发现所需的快速高容量的样品分析通量。

结果：使用 RapidFire 系统，客户能够在发现过程中的较早阶段使用具生物相关性的分析，最终提供了快速精确的数据分析，缩短了研发时间并且实现了更快速地鉴别用于表观遗传学药物开发的有前景的新型先导化合物。



2009 年度 ELRIG —— BIOCIUS (海报)

Consistent, High-throughput Metabolic Stability Screening Across Mass Spectrometry Platforms (各质谱平台间一致的高通量代谢稳定性筛选)

候选药物的代谢半衰期或稳定性具有重要的体内药物动力学和临床意义，这是因为其影响化合物的口服生物利用度和血浆浓度，从而影响其效力。因此，高通量代谢稳定性分析在药物发现的可行/不可行决策过程中是有价值的工具。然而，传统的 LC-MS 需要数分钟每个样品的处理时间。通过使用 RapidFire 系统，我们已经开发出了将分析时间缩短至仅仅数秒钟每个样品的分析技术，得以在与其他药物发现筛选平台相一致的通量之下实施代谢稳定性分析。本研究中我们通过使用传统分析方法测量半衰期评估了 RapidFire 系统与 3 种 MS 平台 (ABI/Sciex、赛默飞世尔和安捷伦) 的兼容性。全部受测 MS 平台所测出的数值差异不超过 2 倍。这一数据显示，RapidFire 系统在多种 MS 平台间均可产生一致的高通量代谢稳定性数据，因而能够在典型的药物发现环境下实施这些关键分析。

2008 年度蛋白质学会 —— 安进/BioTrove (海报)

Screening for ATP Citrate Lyase Inhibitors Using Mass Spectrometry (使用质谱法筛选 ATP-柠檬酸裂解酶抑制剂)

使用 RapidFire 鉴定潜在的 ACL 抑制剂，以单点筛选了超过 43,600 种化合物以及超过 300 种 IC50 的后续化合物。据显示 RapidFire 平台对于鉴定和确认诸如化合物 A 和化合物 B 这样的先导化合物表现理想。RapidFire 技术还用于了解这些最为强力的化合物的 SAR，研究可逆性和探索抑制机理。

通过使用 RapidFire 和 FT-Orbitrap® 质谱法表征经 PKA 处理的 ACL，研究人员在 Vmax 条件下定位并且分析了磷酸化残基，尽管对于未磷酸化的 ACL 酶仅仅报道了略低的活性，与之相比 Potapova 等人报道了经 PKA 磷酸化的 ACL 中有 6 倍的提高。此外，FT-Orbitrap 的高分辨率实现了在细胞中对 ACL 活性的直接分析，显示了在抑制情况下细胞乙酰 CoA 水平的代偿性升高。

2008 年度 SBS —— 辉瑞 (海报)

The Use of High Throughput Mass Spectrometry (HTMS) in Drug Discovery (高通量质谱法 (HTMS) 在药物发现中的应用)

第一代 RapidFire 设备于 2006 年 9 月送抵辉瑞公司格罗顿 HTS 重点中心 (CoE)。在 2007 年，HTS CoE 将 HTMS 系统应用于：针对 DGAT 的分析开发和亚组合筛选；使用硬脂酰 CoA 去饱和酶 (SCD) 进行的活性化合物到先导化合物探索；针对 SirT1 的分析开发。在 2008 年，我们业已通过支持处于多个发现阶段的 7 种药物靶标而扩大了影响。

2007 年度 SBS —— 默克 (海报)

Identification of Inhibitors for the Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase Enzyme by High-Throughput Mass Spectrometry Detection of Reaction Products (通过对反应产物的高通量质谱检测鉴定磷脂酰乙醇胺 N-甲基转移酶的抑制剂)

磷脂酰乙醇胺 N-甲基转移酶 (PEMT) 是将甲基基团从 SAM 转移至磷脂酰乙醇胺 (PE) 产生磷脂酰胆碱 (PC) 和 SAH 的酶。已有文献报道称与野生型小鼠相比 PEMT -/- 小鼠血浆中 PC 和胆固醇在脂蛋白中均有所降低。因此，观察 PEMT 抑制剂如何调控血浆脂蛋白水平有可能引起研究人员的关注。鉴定出了具有与 SAH 相等或更高效力的两种抑制剂，其可能代表用于开发 PEMT 的强力和选择性抑制剂的引人注目的先导分子。这些化合物可用于动脉粥样硬化的相关动物模型以评估 PEMT 在这一疾病中的作用。



2007 年度 SBS —— 拜耳 (海报)

High-Throughput Mass Spectrometry Screening for Inhibitors of Phosphatidylserine Decarboxylase (对磷脂酰丝氨酸脱羧酶抑制剂的高通量质谱筛选)

摘要: 描述了用于测量磷脂酰丝氨酸脱羧酶 (PISD) 的催化活性的高通量质谱分析。PISD 在脂质合成期间将磷脂酰丝氨酸 (PS) 转化成为磷脂酰乙醇胺 (PE)。测定 PISD 活性的传统方法通量较低, 不适用于对大型化合物库的高通量筛选。高通量筛选质谱分析使用 RapidFire 平台以每 7.5 秒一个样品的速度测定磷脂酰丝氨酸和磷脂酰乙醇胺。本分析稳定可靠, 对于 9,920 种化合物筛选具有 0.79 的平均 Z' 值。在选用于确证的 60 种化合物中, 54 种在剂量反应研究中具有活性。应用高通量质谱法, 便可以对其他方法难以检测的靶标实行高质量筛选。

使用 RapidFire-MS 的 ADME 参考文献

期刊论文

2012 年度 Future Science Ltd. —— 安捷伦科技

SPE-MS analysis of absorption, distribution, metabolism and excretion assays: a tool to increase throughput and streamline workflow (用于吸收、分布、代谢和排泄测定的 SPE-MS 分析: 提高通量并简化工作流程的工具)

Vaughn P. Miller, 安捷伦科技, 马萨诸塞州韦克菲尔德市奥杜邦路 11 号, 01880

2011 年《分析化学》—— 强生/安捷伦

Evaluation of a high-throughput online solid phase extraction-tandem mass spectrometry system for in vivo bioanalytical studies (高通量在线固相萃取-串联质谱系统用于体内生物分析研究的评估) Jian W¹、Romm MV²、Edom RW¹、Miller VP²、LaMarr WA²、Weng N^{1,1}. 强生制药研发公司, 美国新泽西州拉里坦市, 08869; ². 安捷伦科技有限公司, 美国马萨诸塞州韦克菲尔德市奥杜邦路 11 号, 01880。Anal.Chem. 83, 8259-8266 (2011)。

网页链接:

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ac202017c?mi=scbaih&af=R&pageSize=20&searchText=cyclodextrin>

- 评估 RapidFire/MS 的体内 (PK) 生物分析: RF-MS/MS 与 LC-MS/MS 具有相关性

2011 年《生物分子筛选杂志》—— 勃林格殷格翰

Application of a Rapid and Integrated Analysis System (RIAS) as a High-Throughput Processing Tool for In Vitro ADME Samples by Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry (作为高通量处理工具的快速集成分析系统 (RIAS) 通过液相色谱/串联质谱法应用于体外 ADME 样品)。Andreas H. Luippold^a、Thomas Arnhold^a、Wolfgang Jörg^a、B Krüger 和 Roderich D. Süßmuth^{b,a} 药物发现支持部门, 勃林格殷格翰制药公司, 德国里斯河畔比伯拉赫 Birkendorfer 大街 65 号, 88397; ^b 化学研究院, 柏林工业大学, 德国柏林六月十七日大街 124 号, 10623。Journal of Biomolecular Screening, 16(3): 370-7 (2011)。

网页链接: <http://jbx.sagepub.com/content/16/3/370.abstract>

- RF-MS/MS 与 LC-MS/MS 具有相关性
 - CYP 抑制
 - Caco-2
 - PAMPA



2011 年《质谱快报》——百时美施贵宝

Ultrafast mass spectrometry based bioanalytical method for digoxin supporting an in vitro Pglycoprotein(P-gp) inhibition screen (对体内 P-糖蛋白 (Pgp) 抑制筛选提供支持的基于超快质谱法的地高辛生物分析方法)。

Andrew D. Wagner¹、Janet M. Kolb¹、Can C. Özbal²、John J. Herbst¹、Timothy V. Olah¹、Harold N. Weller¹、Tatyana A. Zvyaga¹ 和 Wilson Z. Shou^{1*} ¹应用生物技术, 百时美施贵宝, 美国康涅狄格州瓦林福德市研究大道 5 号, 06492; ²BIOCIUS 生命科学有限公司, 美国马萨诸塞州沃本市吉尔大街 10P, 01801。Rapid Communications in Mass Spectrometry, 25, 1231-1240 (2011)。

网页链接:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rcm.4984/abstract;jsessionid=C35156AFB1BA0CE1C759126FB74A49DF.d01t01?systemMessage=Wiley+Online+Library+will+be+disrupted+14+May+from+10-12+BST+for+monthly+maintenance>

- Caco-2 细胞中的 P-gp 地高辛抑制分析: RF-MS/MS 与 LC-MS/MS 具有相关性

2010 年《国际质谱学杂志》——勃林格殷格翰

An integrated platform for fully automated high-throughput LC-MS/MS analysis of in vitro metabolic stability assay samples (用于对体外代谢稳定性分析样品进行全自动高通量 LC-MS/MS 分析的集成平台)。

Andreas H. Luippold^a、Thomas Arnhold^a、Wolfgang Jörg^a 和 Roderich D. Süßmuth^{b a} 药物发现支持部门, 勃林格殷格翰制药公司, 德国里斯河畔比伯拉赫 Birkendorfer 大街 65 号, 88397; ^b 化学研究院, 柏林工业大学, 德国柏林六月十七日大街 124 号, 10623。International Journal of Mass Spectrometry, 296: 1-9 (2010)。

网页链接: ftp://ftp.ni.com/pub/branches/germany/artikel/2010/11_nov/ni_10_IJMS.pdf

- 使用 HLM 的代谢稳定性: RF-MS/MS 与 LC-MS/MS 具有相关性

摘要: ADME 特性的评估对于候选药物的选择至关重要, 因此是药物发现过程的关键。在致力于早期药物动力学研究的实验室中提供充分的高通量能力将缩短整个药物发现过程。在本文中描述了基于 LC MS/MS 的全自动集成平台, 其实现了对关键性 ADME 参数体外代谢稳定性的评估。将超快速注射系统与三重四级杆质谱仪相连, 并定制软硬件, 实施无手工干预的样品鉴别、清除、MS 化合物优化和样品测量。最先评估了常规的色谱方法, 但随后代之以固相萃取作为唯一的纯化步骤。超快速自动化系统结合通用分级梯度实现了 8 秒/样品的分析时间。研究发现, 数据的再现性和质量与经验证的 LC-MS/MS 方法所产生的数据完全相似。该系统以全自动的方式处理质谱化合物优化和 MRM (多反应监测) 分析的数据, 对于替代现行的常规 LC-MS/MS 方法广泛应用于 ADME 中具有极大潜力。

2010 年《生物分子筛选杂志》——武田制药/BioTrove

Development of a High Throughput On-Line Solid Phase Extraction/Tandem Mass Spectrometry Method for Cytochrome P450 Inhibition Screening (开发高通量在线固相萃取/串联质谱方法用于细胞色素 P450 抑制筛选)。

Journal of Biomolecular Screening, 15 (4), 447-452 (2010)。Kheng B. Lim¹、Can C. Ozbal²、Daniel B. Kassel¹ (1 武田制药圣地亚哥有限公司, 2 BIOCIUS 生命科学)。

网页链接: <http://jbx.sagepub.com/content/15/4/447.abstract>

- CYP 抑制: RF-MS/MS 与 LC-MS/MS 具有相关性

2010 年《质谱通讯》——诺华

High-Throughput Analysis of In-Vitro Cytochrome P450 Inhibition Samples Using Mass Spectrometry Coupled with an Integrated Liquid Chromatography/Autosampler System (集成液相色谱/自动进样系统联用的质谱对体外细胞色素 P450 抑制样品的高通量分析)。

Ann Brown^{*}、Shari Bickford、Panos Hatsis、Jakal Amin、Leslie Bell 和 Shawn Harriman。代谢和药物动力学, 诺华生物医学研究所, 美国马萨诸塞州剑桥市马萨诸塞大道 250 号, 02139。

USA. Rapid Commun Mass Spectrom. 2010 年 4 月 30 日; 24(8): 1207-10。

网页链接: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/rcm.4461/full>

- CYP 抑制: RF-MS/MS 与 LC-MS/MS 具有相关性



[ADME 海报和报告](#)

2012 年度 ISSX/MDO —— 安捷伦科技

Evaluation of Ultrafast Online SPE/MS for the Efficient Screening of Cytochrome P540 Inhibition Using Cassette Analysis (使用盒式分析高效筛选细胞色素 P540 抑制的超快在线 SPE/MS 的评估)

Nikunj Parikh¹、Michelle V. Romm¹、Vaughn P. Miller¹、Moritz Wagner² 和 William A. LaMarr¹ 1.安捷伦科技有限公司, 马萨诸塞州韦克菲尔德市 2.安捷伦科技, 德国瓦尔德布龙市

摘要: 细胞色素 P450 (CYP) 酶参与众多药物的代谢转化并且影响相当数量的生物激活和代谢反应。某些药物的存在可干扰 CYP 酶的代谢活性, 从而导致药物-药物相互作用。分析由 CYP 酶的酶活性受抑制而导致的潜在药物-药物相互作用, 在药物发现过程中非常重要。对评估大量样品的不断增长的需求和在药物发现过程的早期阶段淘汰较弱候选物的需求使 LC/MS/MS 分析陷入了瓶颈。我们评估了与 Agilent QqQ 和 Agilent QTOF 联用的超快在线 SPE/MS 系统 (Agilent RapidFire 高通量质谱系统) 在单一盒式注射模式中分析多种 CYP450 亚型的混合样品的运用, 从而提供更为快速和更为节约成本的筛选。

2010 年度 AAPS —— BIOCIUS (海报)

Streamlining ADME Workflow Using SPE-TOF Analysis (使用 SPE-TOF 分析简化 ADME 工作流程)

体外 ADME 分析的通量与数据质量几乎同等重要, 成为实验室工作流程的决定因素。这些分析在传统上利用了串联 MS, 其局限性在于需要 MRM 方法开发, 这需要数分钟每个样品的处理时间。

高分辨率 (飞行时间: TOF) 质谱仪能提供精确质量, 从而不必进行 MRM 优化。它与高通量固相萃取 (SPE) 系统联合使用时, 对其进行了研究以评估其实现更为快速和更为高效的测定分析工作流程的能力。

通过使用超快速 SPE-MS/MS 和 SPE-TOF 系统进行分析, 我们比较了成套体内 ADME 分析 (CYP 抑制、代谢稳定性、PAMPA 和血浆蛋白质结合) 的分析结果。对各个分析使用了在化学性质多样的 50 种化合物的组合, 全部分析使用了相同的通用 SPE 条件。使用相同的通用 MS 条件通过在 ESI-TOF 模式下运行与 Agilent 6530 Q-TOF 联用的 RapidFire 360 系统实施全部 SPE-TOF 分析。各个分析系统针对全部四种 ADME 分析得出的实验结果是可比较的 ($R^2 > 0.9$)。

通过使用通用 SPE 条件, 超快 SPE-MS 系统稳定地实现了 7 秒/样品的样品分析周期, 标准实验室工作流程无变化, 无显著的样品残留污染。通过使用 MS 方法, TOF 分析给出了与传统的三重四级杆分析可比较的结果。对于多种 ADME 分析, 使用 SPE-TOF 系统的分析结果与 SPE-MS/MS 系统可以比较, 这表明这些分析无需 MRM 方法开发, 从而显著提高了实验室工作流程的效率。SPE-TOF 系统在成套 ADME 分析中实现了更为快速高效的实验数据分析而不影响结果质量。

2010 年度 AAPS —— 诺华 (海报)

Ultra-fast Solubility Sample Analysis Using SPE-MS/MS (使用 SPE-MS/MS 进行的超快速溶解度样品分析)

我们研究了固相萃取 (SPE) 与质谱联用在改善溶解度分析样品通量方面的实用性。用于溶解度样品分析的当前方法使用了 HPLC 与紫外吸光度检测 (UV)。我们研究了由超快速 SPE 系统 (RapidFire[®]) 联合 Agilent 6530 Q-TOF 质谱仪构成的 SPE-TOF 系统。使用来自诺华药物发现项目的涵盖广泛化学空间和特征的一组化合物, 比较了这两种分析方法。在 pH 6.8 的缓冲液和 FASSIF 缓冲液中对溶解度进行三次重复测量。制定四点校准曲线以定量各样品的溶解度。该 SPE-TOF 方法具有八秒的周期时间, 与之相比 HPLC-UV 方法为两分钟。这相当于周期时间上 15 倍的改善, 其可用于提高这一分析的容量。根据线性标准曲线 ($r^2 \approx 0.99$) 和 30% 之内的倒推计算标准所示, SPE-TOF 方法能够维持数据质量。此外, 使用 SPE-TOF 与 HPLC/UV 测定的溶解度的相关性作图呈线性, 斜率约为 1, $r^2 > 0.8$ 。



2010 年度 APA —— 强生/BIOCIUS (海报)

Evaluation of RapidFire Ultra-fast Online SPE-MS/MS System for Analysis of in vivo Bioanalytical Samples

(*RapidFire 超快速在线 SPE-MS/MS 系统用于分析体内生物分析样品的评估*)。Wenyng Jian¹、Michelle V. Romm²、Richard W. Edom¹、Vaughn P. Miller²、William A. LaMarr²、Naidong Weng¹；¹ 强生制药研发公司，美国新泽西州拉里坦市，² BIOCIUS 生命科学，马萨诸塞州韦克菲尔德市。

- 人和动物血浆生物分析：RF-MS/MS 与 LC-MS/MS 具有相关性

2010 年度 ISSX —— BIOCIUS (海报)

The End of MRM: Ultrafast SPE-TOF Analysis Streamlines Workflow and Increases Throughput of ADME

Assays (MRM 的终结：超快速 SPE-TOF 分析简化了工作流程并提高了 ADME 分析的通量)。Michelle V. Romm、Nikunj Parikh、Vaughn P. Miller、William A. LaMarr、Can C. Ozbal。

- RF-TOF 与 RF-QqQ 具有相关性
 - CYP 抑制
 - 微粒体稳定性
 - PAMPA
 - 血浆蛋白质结合

2010 年度 DDI 大会 —— BD Gentest/BIOCIUS (海报)

Evaluation of SPE-MS/MS (RapidFire®) for Relative Quantitation of Hydroxy-testosterone Metabolites in Cytochrome P450 3A4 Inhibition Assays In Vitro (SPE-MS/MS (RapidFire®) 在细胞色素 P450 3A4 体外抑制分析中用于对羟基-睾酮代谢物进行相对定量的评估)

David M. Stresser、Eric T. Gangl、Andrew K. Mason、Andrew P. Blanchard、Elke S. Perloff、Charles L. Crespi 和 Vaughn P. Miller¹。BD 生物科学资产部，美国马萨诸塞州沃本市 01801 1 BIOCIUS 生命科学，马萨诸塞州威尔明顿市 01880。

- RF-MS/MS 对于 6B-羟基睾酮分析产生了稳定的定量结果。

2010 年度 DDI 大会 —— BD Gentest/BIOCIUS (海报)

Validation of an Automated Cytochrome P450 Inhibition Assay Using SPE/MS/MS (RapidFire®) Analysis (使用 SPE/MS/MS (RapidFire®) 分析进行自动化细胞色素 P450 抑制分析的验证)

Elke S. Perloff、Andrew K. Mason、Michael S. Shanler、Sudarshan Kapadnis、Vaughn P. Miller、William A. LaMarr 和 David M. Stresser。BD 生物科学 (ESP、AKM、MSS、SK 和 DMS)，BIOCIUS 生命科学 (VPM 和 WAL)。

- CYP 抑制：RF-MS/MS 与 LC-MS/MS 具有相关性

2010 年度 ASMS —— 诺华/BIOCIUS (演讲)

Reducing Bottlenecks in ADME Sample Analysis using Solid Phase Extraction with a Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometer (联合使用固相萃取和四级杆飞行时间质谱仪减少 ADME 样品分析中的瓶颈)

Panos Hatsis¹、Michelle Romm²、Vaughn Miller²、Jakal Amin¹、William LaMarr²、Can Ozbal² 和 Shawn Harriman¹ 诺华生物医学研究所，² BIOCIUS 生命科学。

- RF-TOF 与 LC-MS/MS 具有相关性
 - CYP 抑制
 - 微粒体稳定性
 - PAMPA



2010 年度 ASMS —— 百时美施贵宝/BIOCIUS (海报)

Development of a High-Throughput MS-Based Bioanalytical Method for Assessment of Pglycoprotein Inhibition (开发基于高通量 MS 的生物分析方法以用于评估 P-糖蛋白抑制)。Andrew Wagner¹、Janet Kolb¹、John Herbst¹、Charlie Conway¹、Tatyana Zvyaga¹、Harold Weller¹、Wilson Shou¹、Can “Jon” Ozbal²；¹百时美施贵宝公司；应用生物技术 ²BIOCIUS 生命科学有限公司。

- 高通量 P-糖蛋白抑制分析
 - RF-MS/MS 与 LC-MS/MS 具有相关性

2010 年度 ASMS —— 诺华 (海报)

Comparison of LC/MS/MS and a Fully Integrated Autosampler/Solid Phase Extraction System for the Analysis of Permeability Samples (LC/MS/MS 和全集成自动进样器/固相萃取系统用于分析渗透性样品的比较)；Adam C Amaral、Christopher Caldwell、Panos Hatsis、Jakal Amin、Shawn Harriman；诺华，马萨诸塞州剑桥市。

- RF-MS/MS 与 LC-MS/MS 具有相关性
 - PAMPA

2010 年度 ASMS —— BIOCIUS (海报)

Evaluation of Accurate Mass TOF-MS for Use in High Throughput PAMPA & Plasma Protein Binding Screens (精确质量 TOF-MS 用于高通量 PAMPA 和血浆蛋白结合筛选的评估)。Michelle V. Romm、Nikunj Parikh、Vaughn P. Miller、William A. LaMarr、Can C. Ozbal。

- RF-TOF 与 RF-QqQ 具有相关性
 - PAMPA
 - 血浆蛋白质结合

2010 年度 SBS —— BIOCIUS (海报)

A High-Throughput In Vitro ADME Assay Panel: Incorporation of SPE-MS/MS Into Standard Laboratory Workflow (高通量体外 ADME 分析平台：向标准实验室工作流程引入 SPE-MS/MS)。Michelle V. Romm、Nikunj Parikh、Vaughn P. Miller、William A. LaMarr、Can C. Ozbal。

- RF-TOF 与 RF-QqQ 具有相关性
 - CYP 抑制
 - 微粒体稳定性
 - PAMPA
 - 血浆蛋白质结合

2009 年度 ISSX —— BioTrove (海报)

Evaluation of accurate mass TOF-MS for use in high throughput metabolic stability screening (精确质量 TOF-MS 用于高通量代谢物稳定性筛选的评估)。Michelle V. Romm、Nikunj Parikh、Vaughn P. Miller、William A. LaMarr 和 Can C. Özbal。

- 代谢物稳定性：TOF 与 QqQ 具有相关性

2009 年度 ISSX —— 阿斯利康/BioTrove (海报)

Comparison of High-Throughput Fluorescence, Traditional LC/MS/MS and BioTrove RapidFire uHTMS Analysis to Assess Cytochrome P450 Inhibition for Use in Drug Discovery (对高通量荧光、传统 LC/MS/MS 和 BioTrove RapidFire uHTMS 分析用于药物发现评估细胞色素 P450 抑制的能力进行比较)。Reema Harish¹、Garrett Ainslie¹、Michael Rooney¹、Patrick Brassil¹、Simon Roberts¹、Vaughn Miller² 和 Caroline Rivard^{1*}。

¹ 药物代谢和药物动力学，阿斯利康公司波士顿研发部门，马萨诸塞州沃尔瑟姆市，盖特豪斯路 35 号 02451。

² BioTrove 有限公司，马萨诸塞州沃本市吉尔大街 12 号 4000 室，01801。

- CYP 抑制：RF-MSS 与 LC-MS/MS 具有相关性



2009 年度 ISSX —— BD Gentest/BioTrove (海报)

Evaluation of High Throughput Screening Methods for Time-Dependent Inhibition of CYP3A4 Utilizing RapidFire LC/MS/MS Technology (采用 RapidFire LC/MS/MS 技术的高通量筛选方法用于 CYP3A4 时间依赖性抑制的评估)。Vaughn P. Miller¹、Can C. Ozbal¹、Elke S. Perloff²、Shangara S. Dehal²、Andrew K. Mason²、Andrew P. Blanchard²、Charles L. Crespi²、David M. Stresser² 和 William A. LaMarr¹

¹ BioTrove 有限公司, 美国马萨诸塞州沃本市吉尔大街 10P, 01801;

² BD 生物科学, 美国马萨诸塞州沃本市亨肖大街 6 号, 01801。

- CYP 抑制: RF-MS/MS 与 LC-MS/MS 具有相关性

2009 年度 ISSX —— BD Gentest/BioTrove (海报)

Comparison of RapidFire[®] Ultra High Throughput LC/MS/MS with Traditional LC/MS/MS for Cytochrome P450 Inhibition Testing (RapidFire[®] 超高通量 LC/MS/MS 与传统 LC/MS/MS 用于细胞色素 P450 抑制测试的比较)。Elke S. Perloff¹、Shangara S. Dehal¹、Andrew K. Mason¹、Andrew P. Blanchard¹、William A. LaMarr²、Can C. Ozbal²、Vaughn P. Miller²、Charles L. Crespi¹ 和 David M. Stresser¹

¹ BD 生物科学资产部, BD GentestSM 合同研究服务公司, 美国马萨诸塞州沃本市 01801

² BioTrove 有限公司, 美国马萨诸塞州沃本市吉尔大街 10P, 01801。

- CYP 抑制: RF-MS/MS 与 LC-MS/MS 具有相关性

2009 年度 ELRIG —— BioTrove (海报)

Consistent High-throughput Metabolic Stability Screening Across Mass Spectrometry Platforms (各质谱平台间一致的高通量代谢稳定性筛选)。Michelle V. Romm、Nikunj Parikh、Vaughn Miller、William A. LaMarr、Selena Larkin、Can C. Ozbal。

- 使用 3 种不同的 MS QqQ 供应商平台时, 代谢稳定性数据与 RF 具有相关性

2009 年度 ASMS —— 默克 (BioTrove 用户小组报告)

The application of RapidFire MS in a high-throughput production assay lab (RapidFire MS 在高通量生产分析实验室中的应用)。默克研究实验室: Deborah Zink、Tom Holt、Jonathon Lum、Marta Arocho、Anne Vergnon、Gerica Galviz、Claude Dufresne。BioTrove: William LaMarr、Can Ozbal、Maxine Jonas、Arrin Katz。

- CYP 抑制: RF/MS/MS 与 LC-MS/MS 具有相关性

2009 年度 ASMS —— 百时美施贵宝 (海报)

Application of the BioTrove RapidFireTM Ultra-fast Online SPE-MS/MS System for Compound-specific Analysis of in vitro ADME Samples (BioTrove RapidFireTM 超快速在线 SPE-MS/MS 系统用于对体外 ADME 样品进行化合物特异性分析的应用)。Anthony Paiva、Andrew Wagner、Xianmei Cai、Ying Li、Shu Li、Janet Kolb、Aaron Walker、John Herbst、Charlie Conway、Harold Weller、Wilson Shou; 百时美施贵宝, 康涅狄格州瓦林福德市。

- RF-MS/MS 与 LC-MS/MS 具有相关性
 - o Caco-2 渗透性

2009 年度 ASMS —— BioTrove (海报)

Evaluation of accurate mass TOF-MS for use in high throughput CYP450 inhibition screening (精确质量 TOF-MS 用于高通量 CYP450 抑制筛选的评估)。William A. LaMarr、Michelle V. Romm、Nikunj Parikh、Lauren Frick、Can C. Ozbal。

- 使用 a RF/TOF 研究 CYP 抑制



2009 年度 ASMS —— 勃林格殷格翰 (演讲)

A Novel and Integrated Platform for Fully Automated High-Throughput LC-MS/MS Analysis of In Vitro ADME Samples (用于对体外 ADME 样品进行全自动高通量 LC-MS/MS 分析的新型集成平台)。Andreas H. Luippold、Thomas Arnold、Wolfgang Jorg、Klaus Klinder 和 Kurt Schumacher, 勃林格殷格翰制药公司, 德国里斯河畔比伯拉赫。

- RF-MS/MS 与 LC-MS/MS 具有相关性
 - CYP 抑制
 - 代谢稳定性
 - PAMPA
 - Caco-2

2009 年度 SBS —— BioTrove (海报)

Consistent High-throughput CYP Inhibition Data Across Mass Spectrometry Platforms (各质谱平台间一致的高通量 CYP 抑制数据)。William A. LaMarr、Michelle V. Romm、Nikunj Parikh、Vaughn Miller、Can C. Ozbal。

- 使用 3 种不同的 MS QqQ 供应商平台时, CYP 抑制数据与 RF 具有相关性

2008 年度 ASMS —— 武田制药 (海报)

An Integrated Approach for an Ultra-High Throughput On-Line SPE-MS/MS System and its Applications to ADME Assays (超高通量在线 SPE-MS/MS 系统的整合方法及其对于 ADME 分析的应用)。Rongda Xu、Marianne T. Quintos、Melinda Manuel、Joshua E. Cramlett、Kheng B. Lim 和 Daniel B. Kassel; 武田制药圣地亚哥有限公司, 加利福尼亚州圣地亚哥市, 92121。

- RF-MS/MS 与 LC-MS/MS 具有相关性
 - 代谢稳定性
 - 血浆蛋白质结合
 - PAMPA

2008 年度 SBS —— Exelixis (海报)

CYP450 Inhibition Profiling Using High Throughput RapidFire Mass Spectrometry Assays (使用高通量 RapidFire 质谱分析的 CYP450 抑制特征分析)。

Sean Wu、Lory Tan、Jing Wang、Stefan Engst、Wentao Zhang* 和 Kirk McMillan Exelixis 有限公司, 加利福尼亚州南旧金山, 94083。

- CYP 抑制: RF/MS/MS 与 LC-MS/MS 具有相关性

2007 年度 AAPS —— 阿斯利康 (海报)

Comparison of BioTrove RapidFire uHTMS and Traditional LC/MS/MS Analysis to Assess Cytochrome P450 Inhibition Utilizing Clinically Relevant Probe Substrates (BioTrove RapidFire uHTMS 与传统 LC/MS/MS 分析利用临床相关探针底物评估细胞色素 P450 抑制的比较)。Ethan Hoffmann¹、Caroline Rivard¹、David Ayres¹、Can Ozbal²、Steve Good¹ 和 Patrick Brassil¹ 阿斯利康波士顿研发部门, 美国马萨诸塞州沃尔瑟姆市盖特豪斯路 35 号 02451, ² BioTrove 有限公司, 马萨诸塞州沃本市吉尔大街 12 号 4000 室, 01801。

- CYP 抑制: RF-MS/MS 与 LC-MS/MS 具有相关性

2007 年度 ASMS —— 武田制药 (演讲)

Development of an Ultra High Throughput MS/MS CYP Inhibition Assay (超高通量 MS/MS CYP 抑制分析的开发)。

Daniel B. Kassel¹、Kheng Lim¹、Can C Ozabal²、William A LaMarr²

¹ 武田制药圣地亚哥有限公司, 加利福尼亚州圣地亚哥市; ² BioTrove 有限公司, 马萨诸塞州沃本市。

- CYP 抑制: RF-MS/MS 与 LC-MS/MS 具有相关性



使用 RapidFire-MS 的临床/法医毒理学参考文献

2012 年度 AACC —— 安捷伦科技（海报）

Ultrafast Analysis of Drugs of Abuse using SPE/MS/MS (使用 SPE/MS/MS 对药品滥用的超快速分析)

Nikunj R. Parikh¹、Kari Schlicht¹、Michelle V. Romm¹、Vaughn P. Miller¹ 和 William A. LaMarr¹，¹ 安捷伦科技有限公司，马萨诸塞州韦克菲尔德市。

2012 年度 AACC —— 安捷伦科技（海报）

High-Throughput Analysis of Immunosuppressant Drugs in Whole Blood Using Ultra-fast SPE/MS/MS (使用超快速 SPE/MS/MS 对全血中免疫抑制药物的高通量分析)

Kari E. Schlicht¹、Pierre Wallemacq²、Vaughn P. Miller¹ 和 William LaMarr¹。¹安捷伦科技有限公司，马萨诸塞州韦克菲尔德市。²圣卢克医科大学，天主教鲁汶大学，比利时布鲁塞尔市

2012 年度 ASMS —— 安捷伦科技（海报）

High-Throughput Analysis of Drugs of Abuse in Urine Using Ultra-fast SPE/MS/MS for Forensic Toxicology (使用超快速 SPE/MS/MS 对法医毒理学尿液样品中的滥用药物的高通量分析)

Michelle Romm、Kari Schlicht、Matthew Woodcock、Vaughn Miller、Can “Jon” Ozbal、William A. Lamarr

2012 年度 ASMS —— 安捷伦科技（海报）

Automated High-Throughput Analysis of Proteins in Blood-based Matrices Combining Immunoaffinity Purification and Ultra-fast SPE/MS/MS (AssayMAP) (联合使用免疫亲和纯化和超快速 SPE/MS/MS (AssayMAP) 对基于血液的基质中的蛋白质进行自动高通量分析)

Michelle V. Romm¹、Zachary Van Den Heuvel²、Nikunj Parikh¹、Vaughn P. Miller¹ 和 William A. LaMarr¹。

摘要：由于基质的复杂性，测量血浆中的生物标记物颇有难度。目前通常使用免疫亲和纯化随后进行 LC/MS/MS 以分离和定量蛋白质或多肽。然而，两个步骤均受限于效率低下；免疫亲和纯化耗费人力，而 LC/MS/MS 分析每个样品需要数分钟。免疫亲和纯化步骤的自动化实现了对 96 组样品的同步制备，随后以每秒每个样品的速度进行在线 SPE/MS/MS 分析，可以极大地改善这一工作流程的通量。我们研究了使用这一自动化高通量工作流程从基于血液的基质中分析蛋白质和多肽的可行性。

2012 年度 ISSX/MDO —— 安捷伦科技（海报）

High-Throughput Analysis of 1'-Hydroxymidazolam in Plasma Using Ultra-fast SPE/MS/MS (使用超快速 SPE/MS/MS 在血浆中对 1'-羟基咪达唑仑的高通量分析)

Michelle V. Romm¹、Nikunj Parikh¹、Vaughn P. Miller¹、Moritz Wagner² 和 William A. LaMarr¹。¹安捷伦科技，马萨诸塞州韦克菲尔德市。²安捷伦科技，德国瓦尔德布龙市



摘要：DMPK 研究人员日益需要更高通量和更高效率的基于质谱法的生物分析。我们评估了超快速 SPE/MS/MS 系统在基于血浆的基质中分析小分子分析物的能力，其与 LC/MS/MS 方法相比样品周期更短并能得出类似的分析结果。使用加标到血浆中的小分子分析物 1'-羟基咪达唑仑系统地研究了关键性的生物分析参数。1'-羟基咪达唑仑是苯二氮咪达唑仑的主要 CYP3A4 代谢物并且通常用于临床药物-药物相互作用研究。以比传统 LC/MS/MS 方法快 10-30 倍的速度获得了相似的精确性、准确性和线性。通过将 1'-羟基咪达唑仑加标到空白基质中，在大动态范围内制定了羟基咪达唑仑校准曲线和质量控制标准。随后以包含同位素标记的内标的乙腈沉淀样品，随后进行稀释。使用与 Agilent 6460 QQQ 质谱仪联用的 Agilent RapidFire 超快速自动进样器/在线 SPE 系统（反相）以 <10 秒每样品的速度实施样品分析。针对分析物优化了 SPE 方法，并且将 SPE/MS/MS 结果与 LC/MS/MS 分析比较。使用 RapidFire 积分器软件进行数据分析。羟基咪达唑仑在 10-1000 ng/ml 的测量范围内具有极好的线性，R² 值大于 0.995。全部浓度的日内和日间精确度和准确度变异在 10% 之内。包括对蛋白质沉淀血浆中相同浓度羟基咪达唑仑的 1500 次连续注射的稳定性测试表明，变异系数低于 3%，峰信号或 SPE 小柱压力无变化。电离抑制是存在的，但其可通过使用稳定的同位素标记内标 (IS) 加以有效控制。研究发现残留物污染小于低标准浓度的 1%。观察到通过 SPE/MS/MS 对传统 LC/MS/MS 分析的相同样品进行分析，得出的结果具有非常强的相关性（相关系数 = 0.999）。对于血浆中的 1'-羟基咪达唑仑，超快速 SPE/MS/MS 系统具有与 LC/MS/MS 相当的精确性、准确性和线性。这一方法能够达到高于每小时 400 个样品的通量。SPE/MS/MS 系统可用于对 1'-羟基咪达唑仑临床药物-药物相互作用研究的有效生物分析，并用于在动物和人体研究中分析血浆中类似的小分子。

2012 年度 MSACL —— 安捷伦科技（海报）

Rapid Analysis of Drug Analytes in Urine for Forensic Toxicology Using Ultra-fast Online SPE/MS/MS (使用超快速在线 SPE/MS/MS 对尿液中的药物分析物进行法医毒理学的快速分析)

Michelle V. Romm¹、Kari Schlicht¹、Matthew Woodcock²、Vaughn P. Miller¹ 和 William A. LaMarr¹ 安捷伦科技有限公司，马萨诸塞州韦克菲尔德市²。Dominion 诊断有限责任公司，罗德岛州北金斯敦市

摘要：法医药物测试在传统上使用 GC/MS 作为检测的分析方法。在本研究中，我们评估了超快速 SPE/MS/MS 系统分析尿液中某些滥用药物的代谢物（包括可卡因的主要代谢物苯甲酰爱康宁 (BE) 和大麻的主要代谢物 11-nor-9- Δ -9-四氢大麻酚 (THCCOOH)) 的能力，其与 GC/MS 或 LC/MS 分析相比，样品周期更短（低于 15 秒每样品）并能得出类似的分析结果。

2012 年度 MSACL —— 安捷伦科技（海报）

Ultra-fast analysis of Small Molecule Analytes in Urine and Blood-based Matrices using an SPE/MS/MS System (使用 SPE/MS/MS 系统超快速分析尿液和血液基质中的小分子分析物)

Michelle V. Romm、Nikunj Parikh、Kari Schlicht、Vaughn P. Miller 和 William A. LaMarr；安捷伦科技有限公司，马萨诸塞州韦克菲尔德市

摘要：由于其灵敏性、特异性和稳定性，基于质谱法的分析在临床研究和法医毒理学中已逐渐成为可行的分析方法。我们评估了超快速 SPE/MS/MS 系统在人尿液或基于血液的基质中分析小分子分析物的能力，其与 LC/MS/MS 分析相比样品周期更短并能得出类似的分析结果。在血浆中研究了羟基咪达唑仑，在尿液中研究了可卡因的主要代谢物苯甲酰爱康宁以用于法医毒理学分析。

2012 年度 SOFT —— 安捷伦科技（海报）

Ultra-Fast Online SPE/MS/MS Confirmation Analysis of THCCOOH in Urine for Forensic Toxicology (在尿液中对 THCCOOH 进行超快速在线 SPE/MS/MS 确证分析以用于法医毒理学分析)

Michelle V. Romm¹、Lawrence J. Andrade²、Matthew Woodcock²、Vaughn P. Miller¹ 和 William A. LaMarr¹ 安捷伦科技有限公司，马萨诸塞州韦克菲尔德市²。Dominion 诊断有限责任公司，罗德岛州北金斯敦市



摘要：法医药物测试在传统上使用 GC/MS 以及近来的 LC/MS 作为检测的分析方法。而对于更高的分析能力和通量需求的稳步提高对传统技术提出了新的要求。我们评估了超快速 SPE/MS/MS 系统准确测量尿液中的 11-nor-9- Δ -9-四氢大麻酚 (THCCOOH, 大麻的主要代谢物) 和合成大麻素的代谢物的能力, 其与 LC/MS/MS 分析相比样品周期时间更为快速 (低于 15 秒每样品) 并能得出类似的分析结果。

2012 年度 SOFT —— 安捷伦科技 (海报)

Screening for Drugs of Abuse in Forensic Toxicology Using an Ultra-Fast Online SPE/MS/MS System (使用超快速在线 SPE/MS/MS 系统筛选法医毒理学中的滥用药物)

Nikunj R. Parikh¹、Kari Schlicht¹、Michelle V. Romm¹、Vaughn P. Miller¹ 和 William A. LaMarr¹, ¹ 安捷伦科技有限公司, 马萨诸塞州韦克菲尔德市

摘要：法医学药物筛选目前受到执法人员、企业主和病理学家的广泛使用。传统上筛选这些药物涉及免疫测定分析以及随后通过 GC/MS 检测及近来的 LC/MS 分析进行的确证测试。样品量的稳定提高在筛选涵盖不同类型的药物中造成了瓶颈, 并导致更长的确证测试周转时间。虽然免疫测定方便而且成熟; 但是它们的灵敏性和特异性不如 LC/MS, 这导致了大量的假阴性与假阳性。在本研究中, 我们评估了超快速 SPE/MS/MS 系统在尿液中筛选不同类型滥用药物的能力, 其不仅接近 LC/MS 的灵敏性和准确性, 而且维持了筛选的速度和效率 (样品周期时间 < 15 秒每样品)。

2012 年度 US HUPO —— 安捷伦科技 (海报)

Development of Automated SISCAPA Assays for High-Throughput Quantitation of Protein Biomarkers (用于蛋白质生物标记物高通量定量的自动化 SISCAPA 分析的开发)

Christine Miller³、Leigh Anderson¹、Matt Pope²、Morteza Razavi²、Terry Pearson²

摘要：当使用特异性抗肽抗体从血浆消化物中富集靶肽 (SISCAPA), SRM-MS 实现了特异地、内部标准化地测量蛋白质生物标记物, 能够获得亚纳克/毫升的检测水平。我们已经开发了自动化方案来实施这种对生物标记物肽的免疫亲和富集。在广泛的血浆浓度范围下, 基于针对来自 10 种蛋白质的特异性肽的 11 种兔单克隆抗体, 使用多重 SISCAPA 组评估了该方案的有效性。已对 11 种靶肽和关联标记标准物的各自参数进行了优化, 以便可以在预定保留时间进行 MRM 数据采集并实现快速的 (3 分钟) 分析时间。所给出的结果将展示该工作流程在高通量定量蛋白质生物标记物时的表现。

2011 年度 AACC —— 安捷伦科技 (海报)

High-Throughput Analysis of Levetiracetam in Serum Using Ultra-fast SPE/MS/MS (使用超快速 SPE/MS/MS 对血清中左乙拉西坦的高通量分析)

Michelle V. Romm、Eric W. Korman、Vaughn P. Miller、Christine L. Snozek、Frank W. Crow、Loralie J. Langman 和 William A. LaMarr

摘要：由于其灵敏性、特异性和稳定性, 基于质谱的分析已逐渐成为可行的分析方法。我们评估了超快速 SPE/MS/MS 系统 (Agilent RapidFire 高通量质谱系统) 分析人血清中左乙拉西坦的能力, 其与 HPLC 或 LC/MS/MS 分析相比样品周期更短并能得出类似的分析结果。

2011 年度 AACC —— 安捷伦科技 (海报)

Ultra-fast, Simultaneous Analysis of a Panel of Benzodiazepines in Human Urine using anSPE-TOF System (使用 SPE-TOF 系统对人尿液中苯二氮草类药物的超快速同步分析)

Vaughn P. Miller¹、Michelle V. Romm¹、Nikunj Parikh¹ 和 William A. LaMarr¹, ¹ 安捷伦科技有限公司, 马萨诸塞州韦克菲尔德市



摘要: 苯二氮草类药物是广泛用于治疗焦虑、睡眠障碍和其他疾病的处方药物。由于这些药物可引起成瘾和滥用，对于临床、法医和毒理学实验室而言有效的筛选方法至关重要。我们评估了超快速 SPE-MS 系统 (RapidFire) 分析人尿液中苯二氮草类药物的能力，其与传统 LCMS 系统相比样品周期更短并能得出类似的分析结果。

2011 年度 AACC —— 安捷伦科技 (海报)

High-Throughput Analysis of Tacrolimus in Whole Blood Using Ultra-Fast SPE/MS/MS (使用超快速 SPE/MS/MS 对全血中他克莫司的高通量分析)

Kari E. Schlicht¹、Eric W. Korman²、Vaughn P. Miller¹、Christine L. Snozek²、Frank W. Crow²、Loralie J. Langman² 和 William A. LaMarr¹。安捷伦科技有限公司，马萨诸塞州韦克菲尔德市²。马约诊所，明尼苏达州罗切斯特市

摘要: 在众多临床研究实验室中，分析免疫抑制药物的液相色谱-质谱 (LC/MS) 方法已被证实由于其增强的灵敏性和特异性而具有卓越的性能。我们评估了超快速 SPE/MS/MS 系统 (Agilent RapidFire 高通量质谱系统) 分析全血中的免疫抑制药物他克莫司的能力。结果显示了 SPE/MS/MS 极佳的速度，其与 MS 的出色灵敏性和选择性相辅相成，在产生类似分析结果的同时具有比 LC/MS 明显更快的样品分析周期。

2011 年度 ASMS —— 安捷伦科技 (海报)

Ultra-fat Analysis of Benzodiazepines in Human Urine using Dilute and Shoot Methodology and SPE/MS/MS (使用稀释上样法和 SPE/MS/MS 在人尿液中超快速分析苯二氮草类药物)

Lauren E. Frick、Michelle V. Romm、Vaughn P. Miller 和 William A. LaMarr

摘要: 液-液萃取和蛋白质沉淀在临床样品制备中是耗时繁复的步骤，对这些步骤的规避将极大地加快实验室分析临床样品的速度。稀释上样作为免制备的替代方案被提出，但其使用局限性在于不进行分析前样品净化会带来基质效应。在此我们通过 MS/MS 分析前使用超快速在线 SPE 净化将该方法应用于检测人尿液中的苯二氮草类药物。该系统以约 9 秒每个样品的分析周期提供了与基于色谱的稀释上样方法相比颇为可观的速度优势，同时维持了良好的数据质量。

2011 年度 ASMS —— 安捷伦科技 (海报)

Ultrafast SPE Integrated with TOF-MS Increases the Throughput of Metabolic Stability Assays and Enables Analysis of Metabolites (超快速 SPE 与 TOF-MS 相集成，提高了代谢稳定性分析的通量并实现了对代谢物的分析)。

Nikunji Parikh¹、Michelle V. Romm¹、Yuqin Dai²、Vaughn P. Miller¹ 和 William A. LaMarr¹。安捷伦科技有限公司，马萨诸塞州韦克菲尔德市²。安捷伦科技有限公司，加利福尼亚州圣克拉拉市

2011 年度 ASMS —— 强生 (海报)

Bioanalysis without chromatography: the Evaluation of RapidFire Ultra-fast online SPE-MS/MS System for Quantitation of Drugs in Biological Matrixes (无需色谱的生物分析: RapidFire 超快速在线 SPE-MS/MS 系统用于生物基质中药物定量的评估)

Wenyang Jian¹、Michelle V. Romm²、Richard W. Edom¹、Vaughn P. Miller²、William A. LaMarr²、Naidong Wen^{g¹}。强生制药研发公司，美国新泽西州拉里坦市²。安捷伦科技，原来的 BIOCIUS 生命科学，马萨诸塞州韦克菲尔德市

摘要: RapidFire 质谱平台是整合了在线 SPE 样品制备和质谱分析的全自动系统，能够以 5-10 秒每样品的速度进行分析。其现有的用途主要涉及体外高通量 ADME 或治疗靶标筛选研究。本文首次评估了使用 RapidFire 分析体内生物分析样品的可行性。使用结构多样的市售化合物系统地研究了 RapidFire 的关键性潜在不利分析因素，如基质抑制 (由基质组分和药物赋形剂所导致) 和残留物污染。更为重要的，将获自 RapidFire 系统的定量数据与来自常规 LC-MS/MS 分析的数据进行了比较以评估其生物分析性能。