

通过简化混合模式样品制备策略对尿液样品中的苯二氮卓类药物和Z-drugs进行LC-MS/MS分析

Jonathan P. Danaceau, Erin E. Chambers

Waters Corporation

仅供研究使用，不适用于诊断。

摘要

本应用纪要介绍了一种快速、简化的固相萃取方案和LC-MS/MS方法用于分析尿液样品中的苯二氮卓类药物及其代谢物。

Oasis MCX吸附剂特有的水可浸润性使我们能够省去常用的活化和平衡步骤，并且回收率或重现性不会受到任何损失。Oasis的这一特性还支持整个水解步骤在Oasis MCX μ Elution板的孔内完成，免除了耗时且容易出错的转移步骤，使孵育后的步骤总数从9个减少到5个。将此萃取方案与CORTECS C₁₈+色谱柱的色谱分离，以及Xevo TQ-S micro质谱仪的高灵敏度、高重现性定量分析相结合，我们得到了一种快速、高效且准确度极高的分析方法。该方法比液-液萃取法更简单、快速且易于操作，比反相SPE方法可得到更洁净的样品，同时为这类重要化合物的分析提供了优异的灵敏度、准确度和精密度。

优势

- 快速、简便地制备尿液样品用于苯二氮卓类药物的分析
 - 与液-液萃取法相比，显著节省了溶剂用量和处置成本
 - 所有化合物获得一致的回收率
-

- 优异的准确度和重现性
- 所有样品预处理和萃取均在孔内完成，免除转移步骤
- 与反相SPE方法相比，基质效应更低

简介

苯二氮卓类药物具有镇静、抗焦虑和催眠作用，因此是常用的处方药¹。这类药物的作用机制是：增强神经递质γ-氨基丁酸(GABA)的抑制作用。2001年全美因苯二氮卓类药物过量致死的人数不到1,600人，2014年增加到8,000人，增长了600%，超过了除海洛因以外的任何其他药物类别²。所谓的“Z-drugs”（唑吡坦和佐匹克隆）是常用的助眠药，其作用方式与苯二氮卓类药物相似¹。虽然近年来LC-MS/MS在苯二氮卓类药物分析中的应用有所增加，但许多已发表的研究仍然依赖于费力的液-液萃取技术³⁻⁵。这些技术存在一些缺点，包括需要逐个处理各个样品、需要使用有毒溶剂，以及需要在萃取后蒸发和复溶样品。

本应用纪要详细介绍了一种样品制备和LC-MS/MS分析策略，可用于在法医毒理学应用中分析苯二氮卓类药物、代谢物和Z-drugs的综合性药物组。Waters Oasis MCX μElution板在原有固相萃取(SPE)方法的基础上进行了精简和改良，用于从尿液样品中快速萃取这组药物和代谢物。所有的样品制备步骤（包括酶水解）均在Oasis MCX μElution板的孔内进行，由于省去了活化和平衡步骤，使萃取方法得以简化。这种简化的工作流程尽可能减少了样品转移步骤，同时仍然获得了出色且可重现的定量结果。本研究的色谱分离工作使用CORTECS UPLC C₁₈+色谱柱完成，并使用Xevo TQ-S micro质谱仪进行检测。萃取回收率非常高，平均达到91%，并且与反相SPE方法相比，使用混合模式吸附剂降低了基质效应。CORTECS UPLC C₁₈+色谱柱使所有目标分析物与具有相同标准质量的内标实现了基线分离，从而消除了标记内标与天然化合物之间发生色谱干扰的风险。批次内和批次间质控样品的平均准确度均在标称值的5%以内。

我们还使用CORTECS UPLC C₁₈+ 2.7 μm色谱柱(3.0 x 100 mm) (p/n 186007372)以相同的方法进行了HPLC分析。分离效率与使用1.6 μm色谱柱(p/n 186007402)时相同，柱压保持在4000 psi以下，分离时间仅增加了30%。

实验

所有标准品均购自Cerilliant（德克萨斯州圆石）。除氟西洋外，其余所有化合物均使用了氘代内标。使用甲醇配制储备液。每天用80:20水:甲醇稀释标准储备液，配制工作标准溶液。使用工作标准溶液制备尿液样品的标曲溶液

和QC样品。表1中列出了所有分析物的保留时间、MS离子对和其他参数。

化合物	RT	M+H+	MRM子离子	锥孔电压	碰撞能量
1 N-去甲基佐匹克隆	1.07	375.1	245.0 331.0	6 6	14 8
2 佐匹克隆	1.13	389.1	245.0 111.9	8 8	12 58
3 唑吡坦	1.62	308.1	235.1 92.0	34 34	32 52
4 7-氨基氯硝西洋	1.92	286.1	121.0 222.1	50 50	26 30
5 氟西洋	2.32	388.2	315.1 100.0	40 40	26 28
6 7-氨基氟硝西洋	2.36	284.1	135.0 226.9	34 34	26 22
7 氯氮卓	2.35	300.0	227.0 283.0	34 34	20 12
8 咪达唑仑	2.53	326.0	291.0 222.9	16 16	36 24
9 α -羟基咪达唑仑	2.91	342.0	203.0 168.0	2 2	24 40
10 α -羟基三唑仑	3.78	359.0	176.0 140.8	28 28	24 38
11 α -羟基阿普唑仑	3.77	325.1	297.1 243.1	50 50	25 30
12 奥沙西洋 [†]	3.84	289.0	103.9 243.0	50 50	30 20
13 硝西洋	3.87	282.1	180.1 236.0	50 50	36 20
14 劳拉西洋	4.01	321.0	277.0 229.0	50 50	20 30
15 氯硝西洋	4.10	316.0	214.1 241.1	54 54	42 40
16 阿普唑仑	4.35	309.1	205.0 281.1	50 50	40 26
17 去甲地西洋	4.36	271.0	140.0 165.0	50 50	30 28
18 氟硝西洋	4.41	314.1	239.2 268.1	50 50	30 25
19 替马西洋	4.45	301.1	177.0 255.1	36 50	46 20
20 三唑仑	4.47	343.0	308.0 239.0	28 28	24 38
21 地西洋	5.14	285.1	154.0 193.1	50 50	26 30

表1.本应用中分析的苯二氮卓类药物及其代谢物的分析物列表、保留时间和MS参数。

[†]将奥沙西洋的母离子设置为289，以避免在m/z 287处观察到硝西洋-d5的干扰。

样品预处理

将200 μ L尿液加入Oasis MCX μ Elution板的各个孔中，并加入20 μ L内标溶液(250 ng/mL)和200 μ L包含10 μ g/mL β -葡糖醛酸酶的0.5 M醋酸铵缓冲液(pH 5.0) (Sigma Aldrich, P. vulgate, 85k单位/mL)。将整个板置于50 $^{\circ}$ C下孵育1小时，然后用200 μ L 4% H₃PO₄淬灭。

SPE萃取

利用真空将经过预处理的样品吸入吸附床中。随后依次用200 μL 0.02 N HCl和200 μL 20%甲醇溶液清洗萃取板。清洗完成后，在高真空环境（约15英寸汞柱）下使板干燥30秒。用每次25 μL 含5%浓氨水(Fisher, 28%~30%)的60:40乙腈:甲醇溶液对萃取板洗脱2次。用100 μL 样品稀释剂（2%乙腈:1%甲酸的MilliQ水溶液）稀释所有样品。该萃取方案的工作流程图如图1所示。

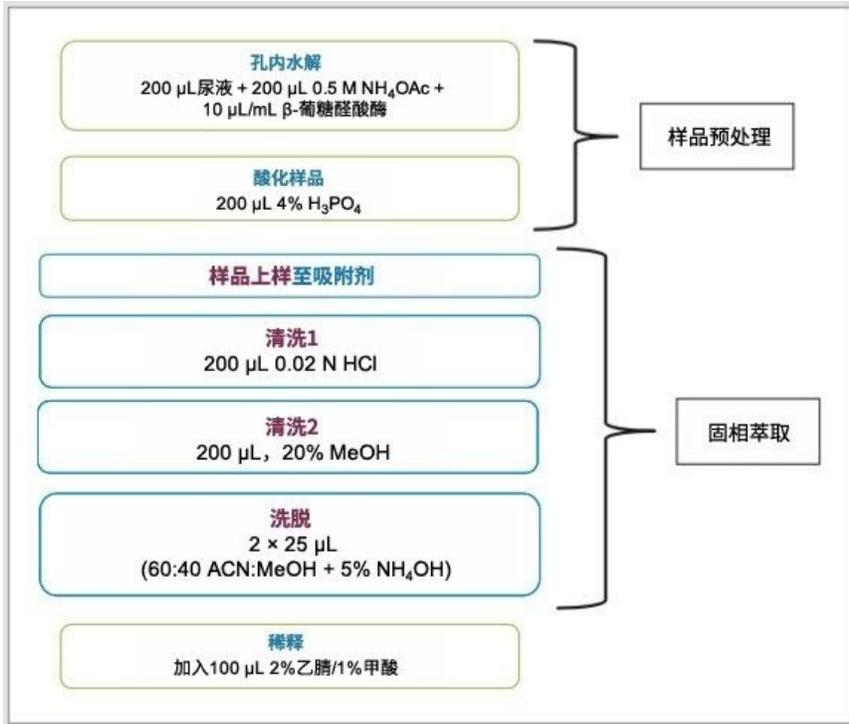


图1.使用Oasis MCX $\mu\text{Elution}$ 板分析尿液样品中的苯二氮卓类药物时所用萃取方法的详细信息。酶水解和样品预处理均在萃取板的孔内进行，尽可能减少了转移步骤。免除了活化和平衡步骤，极大地简化了操作流程。

方法条件

液相色谱条件

系统: ACQUITY UPLC I-Class (FL)

色谱柱:	CORTECS UPLC C ₁₈ + 1.6 μm, 2.1 x 100 mm (p/n: 186007402)
柱温:	30 °C
样品温度:	10 °C
进样体积:	5 μL
流速:	0.5 mL/min
流动相A (MPA):	0.01%甲酸的MilliQ水溶液
流动相B (MPB):	0.01%甲酸的乙腈(ACN)溶液
梯度:	初始条件为90:10 MPA:MPB。MPB的百分比在5 min内增加至50%，到5.25 min时增加至95%，在95%下保持0.75 min，并在0.1 min内回到10%。

质谱条件

系统:	Xevo TQ-S micro
电离模式:	ESI+
检测:	MRM (离子对针对各化合物进行了优化, 表1)
毛细管电压:	0.5 kV
碰撞能量:	针对各化合物优化 (请参见表1)
锥孔电压:	针对各化合物优化 (请参见表1)

数据管理

带TargetLynx定量应用软件的MassLynx软件

分析物回收率按照以下公式计算：

$$\text{回收率}\% = \left(\frac{\text{峰面积A}}{\text{峰面积B}} \right) \times 100\%$$

其中，A = 所提取样品的峰面积，B = 在提取后加入化合物的所提取基质样品的峰面积。

结果与讨论

色谱分析

表1中列出了所有测试化合物，图2展示了它们的色谱图。表1还列出了所有化合物的保留时间和MS条件。本应用评估了几种色谱柱，其中只有CORTECS UPLC C₁₈+色谱柱的选择性能够使所有潜在的干扰峰实现基线分离。两对关键化合物的色谱图见图3。虽然氯硝西洋-d4 (R.T. 4.08)对劳拉西洋的主要MRM (323>277)有轻微干扰，但这两个峰实现了基线分离。即使在LLOQ (0.5 ng/mL)水平，氯硝西洋内标也不会干扰劳拉西洋，不会影响该峰的定量。另一对关键化合物是阿普唑仑-d5和氟硝西洋。在本研究中，可以在阿普唑仑-d5 (314.1>210.1)的MRM谱图中看到氟硝西洋的干扰。但是，这些峰均实现了基线分离，可确保即使在ULOQ (500 ng/mL)水平，氟硝西洋也不会影响阿普唑仑内标时的积分和定量。

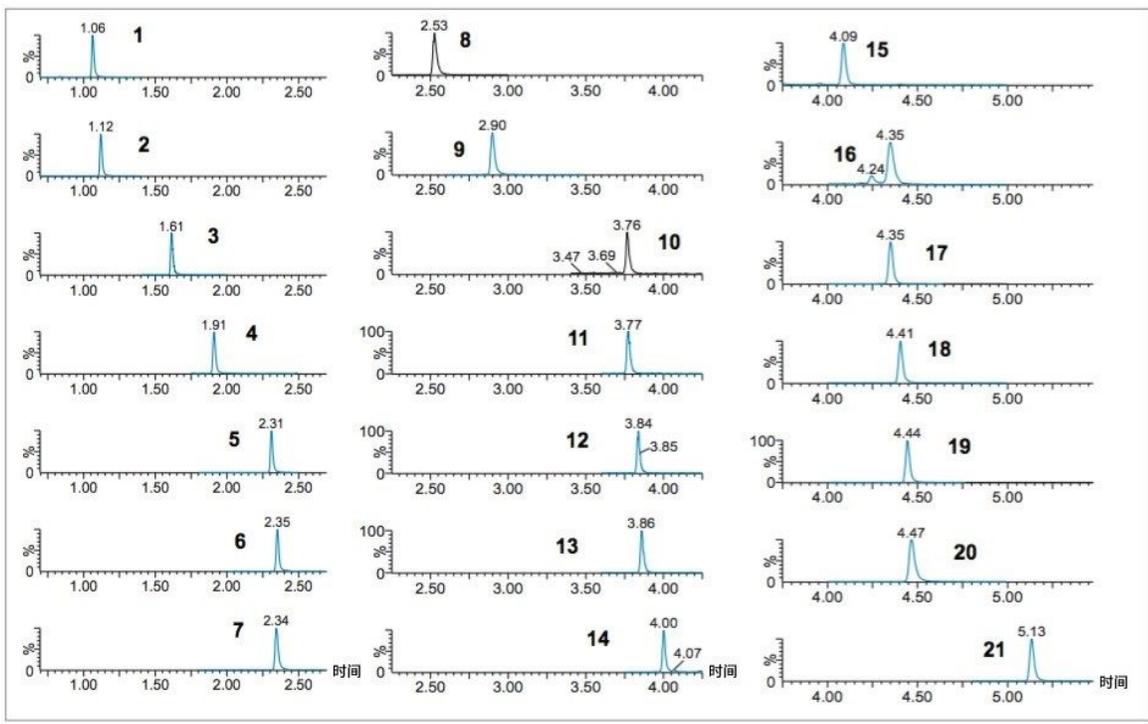


图2.本应用中分析的苯二氮卓类药物的色谱图。有关化合物图例，请参见表1。色谱柱：CORTECS UPLC C₁₈+ 1.6 μm, 2.1 x 100 mm。

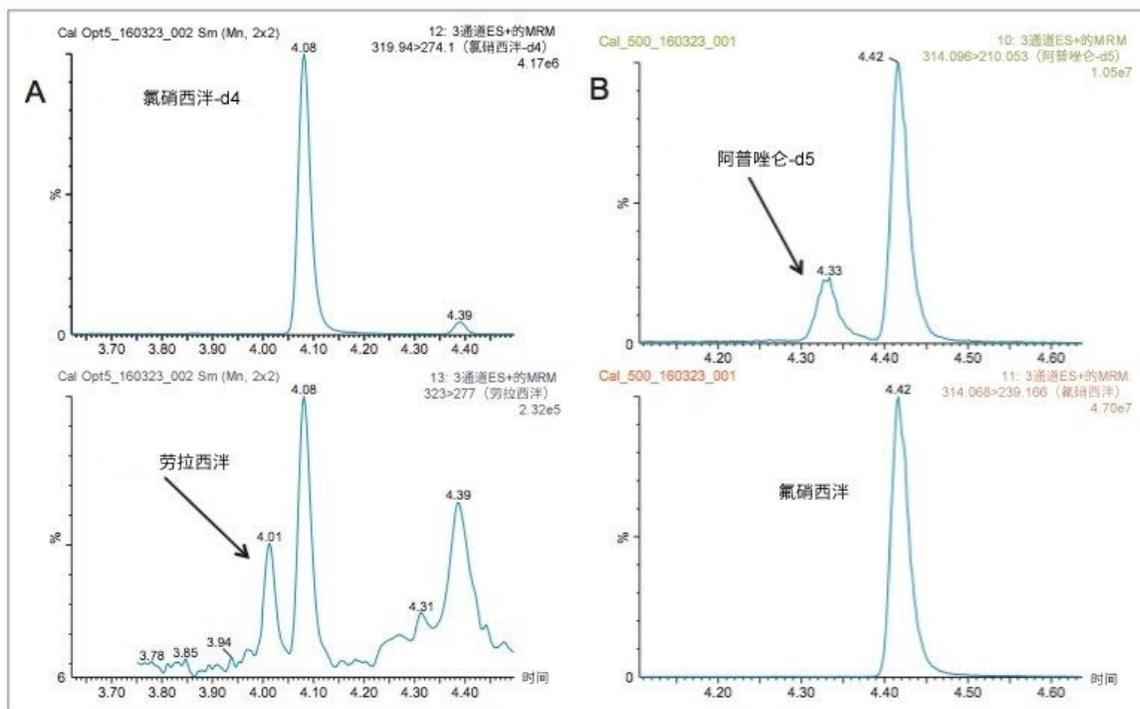


图3.使用CORTECS UPLC C_{18} + 1.6 μ m色谱柱分离关键分析物对获得的色谱图。A. 氯硝西泮-d4对劳拉西泮的MRM有干扰，但二者在该色谱柱上实现了基线分离。B. 4.33 min处的阿普唑仑-d5与4.42 min处的氟硝西泮实现了基线分离。

我们还使用CORTECS UPLC C_{18} + 2.7 μ m色谱柱(3.0 x 100 mm)和ACQUITY UPLC H-Class系统对这组样品进行了HPLC分析。表2比较了UPLC和HPLC方法的保留时间。所有关键化合物对在HPLC条件下也实现了有效分离，系统压力上限低于4000 psi。最晚洗脱的峰地西泮的保留时间从5.14增加至6.69，仅增加30%，溶剂梯度持续时间从7分钟增加至9分钟。保留时间增加可能是由于HPLC色谱柱的内径较大(3.0 mm vs 2.1 mm)导致流动相线性流速降低，以及溶剂梯度斜率减小。如果是在传统HPLC系统上运行，则系统延迟体积的增加可能会导致峰宽增加。不过，CORTECS UPLC C_{18} +色谱柱的可扩展性可以直接实现这项调整。虽然ACQUITY UPLC系统的分离速度更快、更高效，但必要时仍可以在HPLC仪器上执行该方法。

回收率和基质效应

图4显示了来自四次单独实验的整组化合物的综合萃取回收率。回收率在76%~102%范围内，平均值为91%，表现出优异的萃取效率。四次实验的回收率也较为一致，变异系数(%CV)在5.2%~15%范围内，平均值为8.6%。本研究使用的萃取方法对适用于碱性化合物的传统MCX方法进行了改进。由于氯硝西泮、氟硝西泮和阿普唑仑等化合

物的pKa值较低，因此本研究将传统MCX方法的第一个清洗步骤使用的2%甲酸水溶液改为0.02 N盐酸，确保这些化合物在MCX吸附剂上发生离子交换保留。在方法开发过程中开展的一系列实验表明，清洗步骤中甲醇浓度超过20%会导致酸性苯二氮卓类药物（例如奥沙西洋、劳拉西洋和替马西洋）出现损失。因此，将第二个清洗步骤中有机溶剂清洗液的甲醇浓度设置为20%，这是可以使用的最高浓度，不会导致分析物在清洗步骤中出现损失。这些改进大幅提高了反相保留和离子交换保留性能，使整组苯二氮卓类药物都能够高效、高选择性地完成萃取。

	化合物	RT-UPLC	RT-HPLC
1	N-去甲基佐匹克隆	1.07	1.98
2	佐匹克隆	1.13	2.05
3	唑吡坦	1.62	2.58
4	7-氨基氯硝西洋	1.92	3.05
5	氟西洋	2.32	3.37
6	7-氨基氟硝西洋	2.36	3.55
7	氯氮卓	2.35	3.39
8	咪达唑仑	2.53	3.57
9	α -羟基咪达唑仑	2.91	3.98
10	α -羟基三唑仑	3.78	4.95
11	α -羟基阿普唑仑	3.77	4.93
12	奥沙西洋 ¹	3.84	5.16
13	硝西洋	3.87	5.28
14	劳拉西洋	4.01	5.32
15	氯硝西洋	4.10	5.51
16	阿普唑仑	4.35	5.52
17	去甲地西洋	4.36	5.78
18	氟硝西洋	4.41	5.90
19	替马西洋	4.45	5.89
20	三唑仑	4.47	5.65
21	地西洋	5.14	6.69

表2. 苯二氮卓类药物和Z-drugs的UPLC和HPLC保留时间

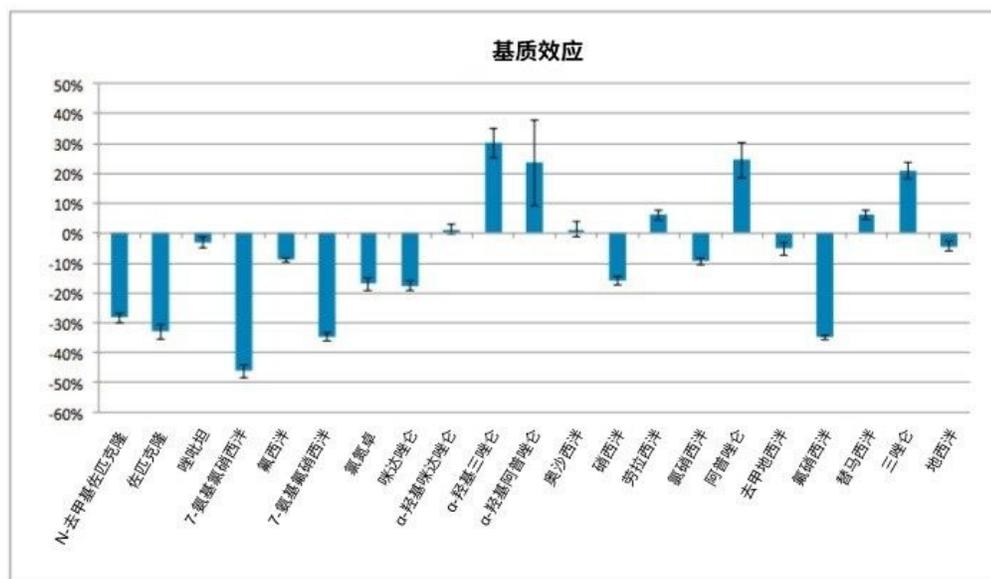


图5. 苯二氮卓类药物的基质效应。与使用反相吸附剂(*Oasis HLB*)时高达25.3%的基质效应相比, *Oasis MCX*混合模式SPE板将绝对基质效应降至17.7%。

定量结果

我们制备浓度范围为0.5 ng/mL~500 ng/mL的所有化合物,并绘制了校正曲线,所有化合物的LOQ均为0.5 ng/mL,ULOQ为500 ng/mL。配制的质控样品的浓度为1.5、7.5、75和300 ng/mL。校正数据汇总于表3中。在所有校正曲线中,有6条曲线采用1/x加权的线性曲线进行拟合,其余15条曲线采用1/x加权的二次曲线进行最佳拟合。图6显示了采用线性曲线(硝西洋、阿普唑仑)和二次拟合曲线(地西洋、7-氨基氯硝西洋)进行最佳拟合的化合物示例。无论使用哪种函数,校正曲线的拟合度都非常出色,完全符合方法的分析需求。在所有化合物中,有17种化合物的R²值大于或等于0.999,其余化合物的R²值大于或等于0.997。表3还表明,所有化合物的平均偏差%均小于10%。此外,表4和表5显示了批次内和批次间QC结果。批次内结果显示出优异的准确度和精密度。所有化合物在四个QC水平下的平均准确度分别为107.8%、98.5%、97.5%和97.5%。在三个高QC水平(7.5、75和300 ng/mL)下,所有化合物的准确度均在目标值的10%以内,且所有%CV均小于10%。表5所示的批次间结果甚至更好,四个QC水平下的平均准确度分别为102.1%、99.3%、98.2%和96.8%。各化合物的CV在1.1%~9.0%范围内。这些高水平的准确度和精密度证明了*Oasis MCX*吸附剂和萃取技术的一致性及可靠性,并证明即使在该分析中使用孔内水解和直接吸附剂上样,也不会影响结果质量。这些结果还表明,采用的二次曲线符合预期目标,满足分析需求。

名称	R ²	线性拟合(L)/二次拟合(Q)	平均偏差%
N-去甲基佐匹克隆	0.999	L	5.4
佐匹克隆	0.998	L	5.4
唑吡坦	0.999	Q	4.1
7-氨基氯硝西洋	1.000	Q	2.3
氟西洋	0.998	Q	4.1
7-氨基氟硝西洋	0.997	L	6.2
氯氮卓	1.000	Q	3.4
咪达唑仑	1.000	Q	4.8
α -羟基咪达唑仑	0.999	Q	4.0
α -羟基三唑仑	1.000	Q	4.4
α -羟基阿普唑仑	0.999	Q	9.0
奥沙西洋	1.000	Q	6.2
硝西洋	0.999	L	4.6
劳拉西洋	0.999	Q	4.4
氯硝西洋	1.000	Q	6.2
阿普唑仑	0.998	L	9.9
去甲地西洋	0.999	Q	6.6
氟硝西洋	0.999	L	3.9
替马西洋	0.999	Q	5.3
三唑仑	0.999	Q	4.1
地西洋	0.999	Q	3.7

表3.本应用中所有化合物的校正数据汇总。平均偏差%是指曲线上所有校正点的偏差绝对值的平均值。

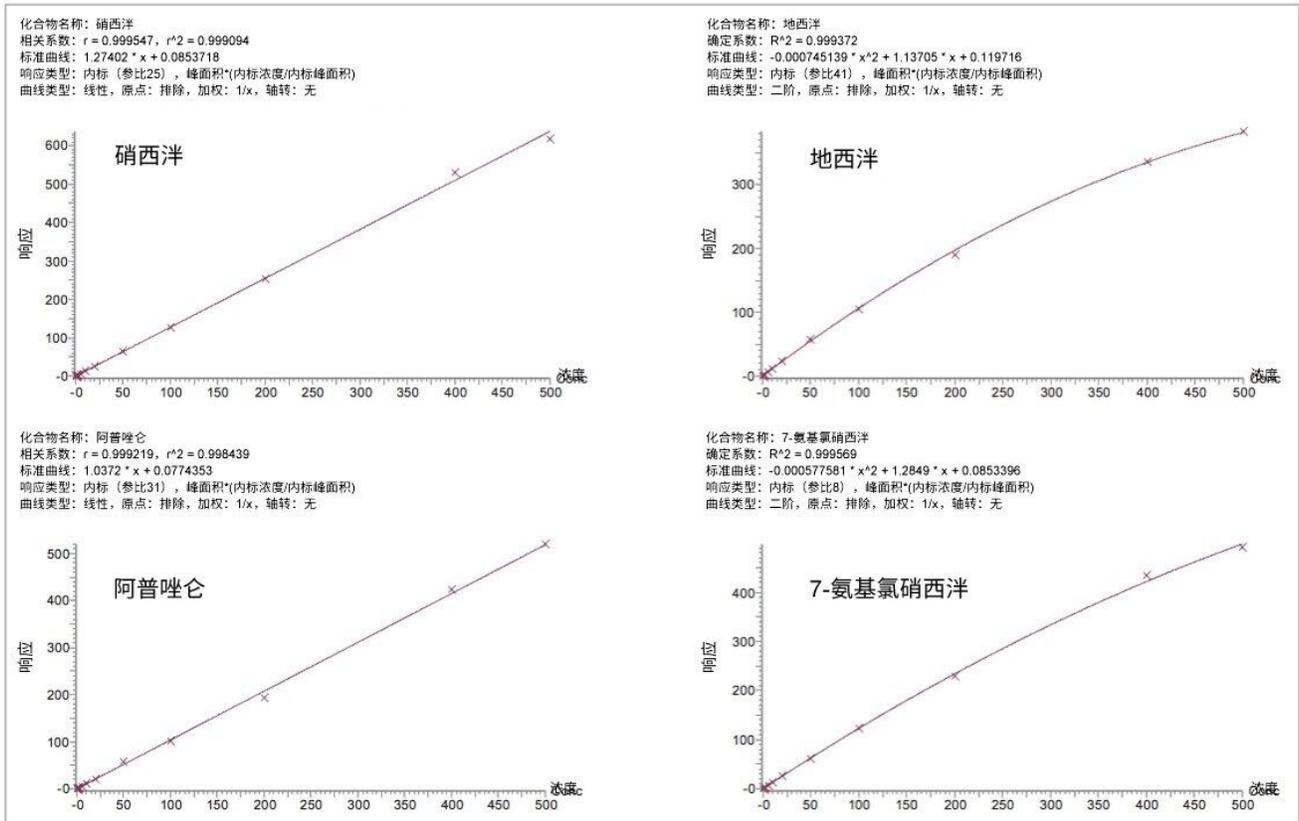


图6.苯二氮卓类药物的代表性校正曲线。硝西洋和阿普唑仑采用 $1/x$ 线性曲线拟合,地西洋和7-氨基氯硝西洋采用 $1/x$ 加权的二次曲线进行最佳拟合。

名称	QC 1.5		QC 7.5		QC 75		QC 300		平均值
	平均值	%CV	平均值	%CV	平均值	%CV	平均值	%CV	
N-去甲基佐匹克隆	103.6%	7.3%	99.3%	3.1%	99.8%	2.0%	98.2%	3.9%	100.2%
佐匹克隆	101.4%	7.4%	100.6%	3.2%	100.9%	2.3%	98.1%	4.0%	100.3%
唑吡坦	102.7%	6.7%	100.1%	2.5%	96.8%	0.9%	93.4%	4.2%	98.2%
7-氨基氯硝西洋	102.3%	8.1%	96.5%	2.6%	95.4%	1.0%	96.8%	3.5%	97.8%
氟西洋	111.0%	9.0%	95.8%	4.5%	96.0%	2.1%	99.2%	4.7%	100.5%
7-氨基氟硝西洋	101.9%	10.9%	95.8%	4.5%	98.4%	1.7%	97.5%	3.6%	98.4%
氯氮卓	100.7%	9.5%	97.8%	4.2%	98.5%	1.0%	100.3%	6.1%	99.3%
咪达唑仑	107.0%	9.9%	98.3%	2.3%	98.6%	2.3%	99.4%	2.8%	100.8%
α -羟基咪达唑仑	107.4%	8.1%	99.5%	2.3%	99.0%	1.6%	101.1%	3.8%	101.8%
α -羟基三唑仑	109.9%	9.2%	95.1%	2.3%	93.1%	1.6%	94.5%	5.4%	98.1%
α -羟基阿普唑仑	114.5%	12.6%	98.9%	5.2%	94.1%	4.5%	95.4%	8.3%	100.7%
奥沙西洋	105.4%	6.3%	94.6%	3.2%	96.9%	1.4%	95.6%	3.1%	98.1%
硝西洋	108.8%	7.7%	96.8%	2.6%	97.0%	0.8%	98.2%	3.5%	100.2%
劳拉西洋	107.0%	7.2%	95.5%	2.0%	96.1%	2.0%	97.4%	4.0%	99.0%
氯硝西洋	106.7%	10.6%	97.2%	3.0%	95.4%	2.0%	94.6%	3.8%	98.4%
阿普唑仑	116.8%	10.0%	99.3%	5.7%	98.7%	4.4%	101.3%	6.1%	104.0%
去甲地西洋	110.9%	10.1%	103.2%	2.4%	99.2%	1.6%	96.3%	3.0%	102.4%
氟硝西洋	111.1%	8.2%	101.4%	2.4%	97.2%	1.9%	100.7%	4.3%	102.6%
替马西洋	110.6%	8.0%	102.8%	2.7%	98.5%	1.4%	95.4%	6.0%	101.8%
三唑仑	113.6%	8.4%	103.4%	2.5%	101.1%	2.4%	99.4%	1.8%	104.4%
地西洋	110.3%	7.9%	101.5%	2.3%	97.3%	0.8%	95.3%	3.6%	101.1%
平均值	107.8%		98.7%		97.5%		97.5%		

表4.批次内QC结果。N=6。图中所示的平均值为每个QC水平下每种化合物的平均值以及所有化合物的平均值。

名称	QC 1.5		QC 7.5		QC 75		QC 300		平均值
	平均值	%CV	平均值	%CV	平均值	%CV	平均值	%CV	
N-去甲基佐匹克隆	99.2%	3.8%	96.7%	2.4%	96.6%	2.9%	97.1%	4.7%	97.4%
佐匹克隆	97.7%	3.2%	96.7%	3.4%	98.0%	2.8%	96.2%	3.5%	97.2%
唑吡坦	99.4%	3.4%	98.8%	1.5%	95.8%	1.1%	91.7%	1.6%	96.4%
7-氨基氯硝西洋	100.4%	1.9%	95.6%	1.0%	93.8%	2.4%	95.1%	2.0%	96.2%
氟西洋	103.6%	7.1%	97.6%	4.3%	99.3%	7.4%	97.6%	5.0%	99.5%
7-氨基氟硝西洋	99.3%	2.3%	93.7%	2.3%	96.1%	4.7%	97.0%	3.2%	96.5%
氯氮卓	100.5%	1.1%	100.3%	2.1%	99.3%	1.5%	98.4%	3.2%	99.6%
咪达唑仑	103.7%	4.4%	104.2%	5.4%	102.1%	3.1%	98.9%	2.0%	102.2%
α -羟基咪达唑仑	103.4%	4.3%	102.5%	4.7%	100.8%	5.0%	99.1%	2.5%	101.4%
α -羟基三唑仑	101.5%	8.4%	98.8%	4.9%	98.3%	4.9%	95.1%	2.6%	98.4%
α -羟基阿普唑仑	104.4%	9.6%	101.4%	2.2%	99.1%	5.9%	97.7%	2.4%	100.7%
奥沙西洋	100.4%	4.3%	98.5%	4.1%	98.2%	4.7%	97.6%	4.6%	98.7%
硝西洋	102.0%	6.2%	95.8%	1.3%	95.7%	2.4%	98.1%	1.8%	97.9%
劳拉西洋	100.3%	6.9%	100.2%	4.2%	100.8%	5.4%	98.7%	4.9%	100.0%
氯硝西洋	102.0%	4.9%	98.2%	3.0%	97.5%	3.3%	95.2%	4.5%	98.2%
阿普唑仑	107.0%	8.7%	94.6%	4.7%	95.0%	4.6%	98.8%	4.5%	98.9%
去甲地西洋	106.1%	9.0%	106.7%	3.7%	101.7%	4.6%	95.4%	5.2%	102.5%
氟硝西洋	101.8%	8.1%	98.2%	2.8%	96.3%	2.6%	96.3%	7.8%	98.1%
替马西洋	102.9%	7.3%	101.6%	1.2%	97.5%	2.8%	94.7%	1.8%	99.2%
三唑仑	104.4%	8.4%	102.4%	2.3%	99.9%	3.2%	98.2%	3.4%	101.2%
地西洋	104.3%	6.5%	103.8%	2.1%	99.6%	4.1%	94.9%	7.6%	100.6%
平均值	102.1%		99.3%		98.2%		96.8%		

表5. 批次间QC结果。所示值为四个单独的萃取批次的平均值和%CV。图中所示的平均值为每个QC水平下每种化合物的平均值以及所有化合物的平均值。

结论

本应用纪要介绍了一种快速、简化的固相萃取方案和LC-MS/MS方法，用于在临床研究中分析尿液样品中的苯二氮卓类药物及其代谢物。Oasis MCX吸附剂特有的水可浸润性使我们能够省去常用的活化和平衡步骤，并且回收率或重现性不会受到任何损失。Oasis的这一特性还支持整个水解步骤在Oasis MCX μ Elution板的孔内完成，免除了耗时且容易出错的转移步骤，使孵育后的步骤总数从九个减少到五个。将此萃取方案与CORTECS UPLC C₁₈+色谱柱的色谱分离，以及Xevo TQ-S micro的高灵敏度、高重现性定量分析相结合，我们得到了一种快速、高效且准确度极高的分析方法。该方法比液-液萃取法更简单、快速且易于操作，比反相SPE方法可得到更洁净的样品，同时为这类重要化合物的分析提供了优异的灵敏度、准确度和精密度。

参考资料

1. Jufer-Phipps R, Levine, B. Benzodiazepines. In: *Principles of Forensic Toxicology*, B. Levine (Eds). AACC Press, Washington, D.C. 2013; 237–270.
2. Karithanom, M. Number of Deaths from Prescription Drugs, National Institute of Drug Abuse, National Overdose Deaths, CDC Wonder, 2015; <https://www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics/overdose-death-rates>.
3. Laloup M, Fernandez M.d.MR, De Boeck G, Wood M, Maes V, Samyn N. Validation of a Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for the Simultaneous Determination of 26 Benzodiazepines and Metabolites, Zolpidem and Zopiclone, in Blood, Urine, and Hair. *Journal of Analytical Toxicology*, 2005; 29(7):616–626.
4. Marin SJ, Coles R, Merrell M, McMillin G.A. Quantitation of Benzodiazepines in Urine, Serum, Plasma, and Meconium by LC-MS-MS. *Journal of Analytical Toxicology*. 2008; 32(7): 491–498.
5. Marin SJ, Roberts M, Wood M, McMillin GA. Sensitive UPLC-MS/MS Assay for 21 Benzodiazepine Drugs and Metabolites, Zolpidem and Zopiclone in Serum or Plasma. *Journal of Analytical Toxicology* .2012;36(7), 472–476.

特色产品

[Xevo TQ-S micro三重四极杆质谱仪 <https://www.waters.com/134798856>](https://www.waters.com/134798856)

[ACQUITY UPLC I-Class PLUS系统 <https://www.waters.com/134613317>](https://www.waters.com/134613317)

[ACQUITY UPLC H-Class PLUS系统 <https://www.waters.com/10138533>](https://www.waters.com/10138533)

[MassLynx软件 <https://www.waters.com/513164>](https://www.waters.com/513164)

[TargetLynx定量应用软件 <https://www.waters.com/513791>](https://www.waters.com/513791)

720005973ZH, 2023年3月修订



©2019 Waters Corporation. All Rights Reserved.

[使用条款](#) [隐私策略](#) [商标](#) [招聘](#) [法律和隐私声明](#) [危险化学品生产经营许可证](#) [Cookie](#) [Cookie](#)
[设置](#)

沪ICP备06003546号-2 京公网安备 31011502007476号