

BioAccord LC-MS システムを用いた、大幅に修飾された様々なオリゴヌクレオチドのインタクト質量確認分析

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

Waters Corporation

研究目的のみに使用してください。診断用には使用できません。

要約

このアプリケーションノートでは、非修飾オリゴヌクレオチドおよび大幅に修飾されたオリゴヌクレオチドの質量確認のためのコンプライアンス対応 LC-MS 自動ワークフローを説明しています。

アプリケーションのメリット

- 非修飾オリゴヌクレオチドおよび大幅に修飾されたオリゴヌクレオチドの質量確認のためのコンプライアンス対応 LC-MS 自動ワークフロー
- waters_connect に組み込まれた Bayes Spray による、大幅に修飾されたオリゴヌクレオチドのチャージデコンボリューションの正確な結果

はじめに

近年、低分子医薬品およびタンパク質医薬品の有力な代替品として、オリゴヌクレオチド医薬品が注目を集めています¹。オリゴヌクレオチド医薬品の製造および品質管理には、非常に選択性および感度の高い LC-MS 分析法が求められます。質量分析ベースのオリゴヌクレオチド分析に最も多く使われている分析法は、様々なイオン対試薬およびモディファイヤーを使用したネガティブ ESI-MS モードの逆相クロマトグラフィーでした。近年では、四重極および QToF LC-MS プラットホームに、オリゴヌクレオチド分析用の統合 LC-MS ワークフローが導入されてきています²⁻⁴。

図 1 に示す BioAccord LC-MS システムは、バイオ医薬品ルーチン分析のための、小型で頑健性が高く、使いやすいプラットフォームとして 2019 年に発表されました。完全統合型の BioAccord LC-MS システムは、図 1 に示すように、ACQUITY UPLC I-Class PLUS システム、可変 UV (TUV) 検出器、および ESI-ToF ベースの ACQUITY RDa 質量検出器で構成されています。最近では、BioAccord システムを使用した、オリゴヌクレオチドのための合理化されたコンプライアンス対応ワークフローが導入されました⁵。最近発表されたコンプライアンス対応インフォマティクスプラットフォームである waters_connect には、データ取り込みおよび解析の両方の機能が組み込まれています。



図 1. BioAccord LC-MS プラットホーム

ここでは、大幅に修飾されたオリゴヌクレオチドの分析における LC-MS プラットホームの機能を評価しました。通常の（非修飾）オリゴヌクレオチドとは異なり、LC-MS を用いた修飾オリゴヌクレオチドの特性解析は難題を伴う場合があります。これは、疎水性が高く、有機溶媒への溶解度が低く、エレクトロスプレー質量分析でのレスポンスが低いからです。この実験では、いくつかのクラスのオリゴヌクレオチド修飾を調査しました。標準の $2.1 \times 50 \text{ mm C}_{18}$ OST (Oligonucleotide Separation Technology) カラムを装備した、同一の LC-MS システムと、同一の移動相（「実験方法」セクションを参照）を使用して、すべてのオリゴヌクレオチドについてイオン対 RP 分析を行いました。分析したオリゴヌクレオチド混合液には、非修飾オリゴヌクレオチド配列（「CTRL」（対照）とラベル）と、1~3 種の大幅に修飾されたオリゴヌクレオチド（「TEST」化合物とラベル）が含まれています。このアプリケーションノートに示す LC-MS データはすべて、フルスキャン MS モードで取り込み、waters_connect で解析しました。各化合物のオリゴヌクレオチドの intact 質量測定値を得るために、非修飾オリゴヌクレオチドおよび修飾オリゴヌクレオチドの ESI-MS スペクトルの組み合わせを使用して、スペクトルのデコンボリューションを同時に行いました。

実験方法

試薬およびサンプル前処理

トリエチルアミン (TEA、純度 99.5%、カタログ番号 65897-50ML) およびメタノール (LC-MS グレード、カタログ番号 34966-1L) は Honeywell (Charlotte, NC) から入手し、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール (HFIP、純度 99%、カタログ番号 105228-100G) は Sigma Aldrich (St Louis, MO) から購入しました。HPLC グレードの脱イオン水 (DI) は、MilliQ システム (Millipore, Bedford, MA) を使用して精製しました。移動相は試験日に新たに調製し、使用しました。7 種の異なるオリゴヌクレオチド修飾を調査しました。各オリゴヌクレオチド配列の詳細については、「結果および考察」セクションを参照してください。修飾オリゴヌクレオチド (「TEST」化合物とラベル) に加えて、同一配列の非修飾オリゴヌクレオチド (CTRL 化合物とラベル) を、同一のオリゴヌクレオチドメーカー (ATDBio、Southampton, UK) から購入しました。TEST オリゴヌクレオチドおよび CTRL オリゴヌクレオチドのサンプルを、濃度 1 μ M になるように同じサンプルバイアル中に脱イオン水で溶解し、そのうち 10 μ L を注入しました。

LC-MS システム

ACQUITY RDa 質量検出器、ACQUITY UPLC I-Class PLUS、および ACQUITY UPLC TUV 検出器を統合した BioAccord システム

LC 条件

カラム: OST カラム、2.1 \times
50 mm、1.7 μ m C₁₈
粒子を充填 (製品番号: 186003949)

カラム温度: 60 $^{\circ}$ C または 75
 $^{\circ}$ C (「結果および考察」セクションを参照)

流速: 300 μ L/分

移動相: 溶媒 A: 80 mM
HFIP (ヘキサフルオ

ロイソプロパノール
)、7 mM TEA (ト
リエチルアミン) 含
有脱イオン水

溶媒 B: 40 mM
HFIP、3.5 mM TEA
含有 50% メタノー
ル/50% 脱イオン水

グラジエントテーブ
ル: それぞれのオリゴヌ
クレオチドの修飾に
ついて最適化したグ
ラジエント条件は、
「結果および考察」
セクションに記載し
ています。

サンプル温度: 6 °C

サンプルバイアル: QuanRecovery Max
Peak、300 µL バイ
アル (製品番号
: 186009186)

注入量: 10 µL

洗浄溶媒: 50% メタノール

サンプルマネージャ
ー洗浄溶媒: 50% メタノール

シール洗浄溶媒: 20% アセトニトリル
含有脱イオン水

MS 条件

イオン化モード:	ESI (-)
キャピラリー電圧:	0.8 kV
コーン電圧:	40 V
ソース温度:	120 °C
脱溶媒温度:	400 °C
脱溶媒ガス (N ₂) 圧力:	6.5 bar
ToF 質量範囲:	400~5000
取り込み速度:	2 Hz
ロックマス:	waters_connect ロックマス溶液 (製品番号: 186009298)
IDC 設定:	オン
データ取り込みおよび解析ソフトウェア:	waters_connect

結果および考察

オリゴヌクレオチド医薬品の多くには、自然界に存在するヌクレアーゼによる分解に対する耐性を与えるために、化学修飾したヌクレオチドが含まれています。化学修飾には主に、バックボーン、糖、核酸塩基の修飾の3種類が認められます。オリゴヌクレオチド医薬品の大半は、バックボーンおよび糖基が修飾されていますが、分子診断に使用するオリゴヌクレオチドの場合は核酸塩基の修飾が最も望ましいターゲットとなります。この試験では、一般的な7種の修飾オリゴヌクレオチド、すなわち 2'-O-メトキシエチル (2'-MOE)、N-アセチルガラクトサミン (GalNac)、2'-O-メチル

(OMe)、2'-フッ素 (F)、ホスホロチオエート (PPT)、6-フルオレセインアミダイト (FAM)、並びにロック核酸 (LNA) の構造を分析しました。科学文献では、ホスホロチオエート化オリゴヌクレオチドには PS という略語が一般的に使用されていますが、このアプリケーションノートおよび waters_connect の化合物で用いられる同位体モデルでは PPT という略語を使用しています。図 2 に、オリゴヌクレオチド化学構造に結合した官能基 R1、R2、R3 を介した修飾部位を図示します。一般に R1 とラベルされるこれらの官能基のうち 3 つは、製薬業界で通常使用されている修飾であり、リボース構造の 2' 位に導入します。他の 2 つの修飾 (R3: GalNac または FAM) は、オリゴヌクレオチドの 5'-末端に結合している典型的な基として選択しました。最後に、バックボーン (PPT、R3) またはリボース部分 (LNA) の 2 種の修飾も調査しました。全体として、これら 7 種の異なる修飾により、製薬業界で現在使用されている、広範囲の最も一般的な修飾がカバーされます。

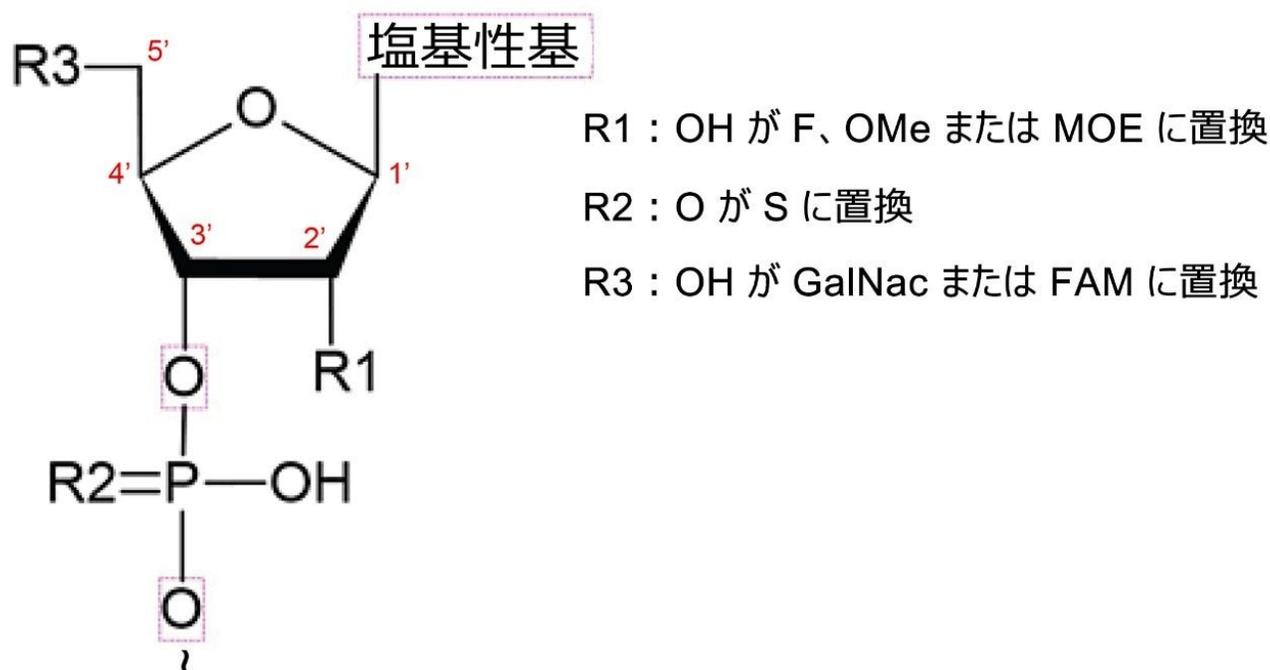


図 2. この実験で調査した 6 種の修飾を示すオリゴヌクレオチドの化学構造。更に、2' 位と 4' 位を結合する余分のメチレン基を含む LNA (ロック核酸) 構造を含むオリゴヌクレオチド構造も分析しました。

最初に分析したオリゴヌクレオチドサンプルは、20 mer の非修飾オリゴヌクレオチド (配列 5'-GCC TCA GTC TGC TTC CAC CT-3'、Oligo1 CTRL とラベル) と 2 つの修飾オリゴヌクレオチドの 3 成分からなる混合液でした。最初の修飾オリゴヌクレオチドは、Oligo1 CTRL の 5' 末端に C3 リンカーを介して結合した GalNac 修飾を含んでいました (Oligo 1 GalNac とラベル)。2 つ目の修飾オリゴヌクレオチド (21 mer、Oligo1 TEST とラベル) は、元の配列由来の 8 つの非修飾ヌクレオチドと、13 の修飾ヌクレオチドで構成されています。これらの修飾には、6 つのシチジン (

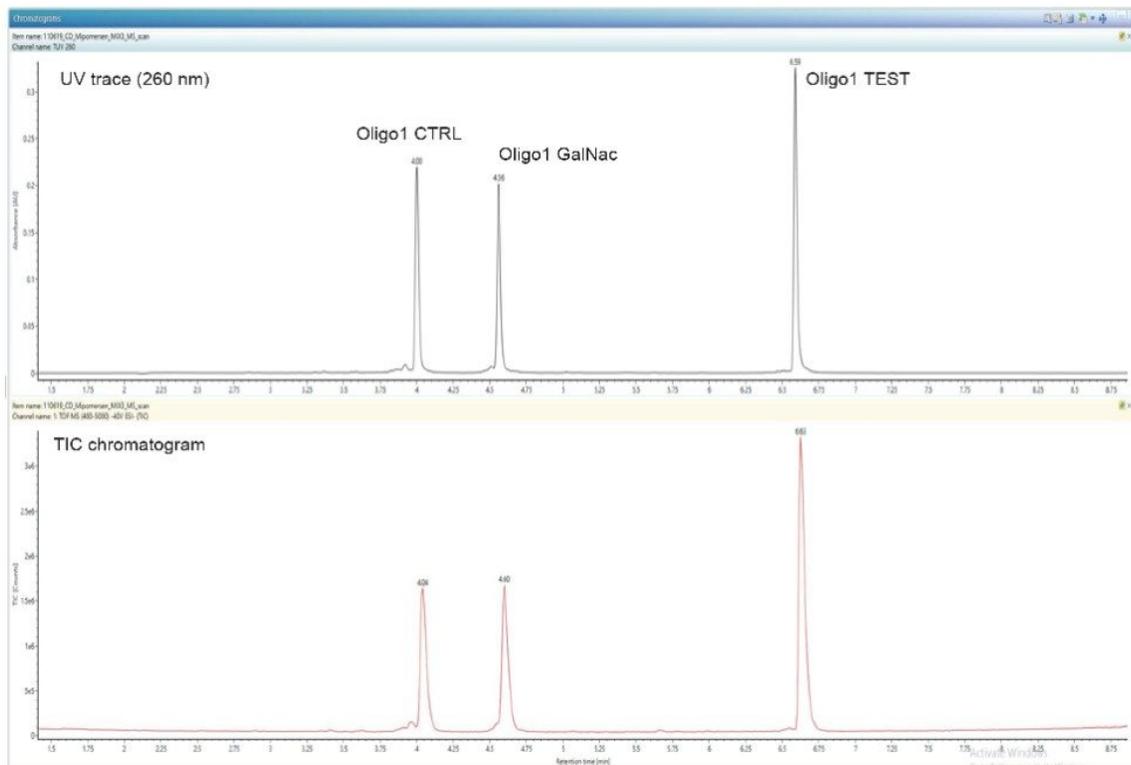
C)、2つのグアノシン (G)、1つのアデノシン (A)、1つの5-Me ウラシル (5-Me U)、3つの5-Me デオキシシジン (dC) 修飾による、2'-MOE 修飾が含まれます。表1に、各 Oligo1 オリゴヌクレオチドの配列の詳細と、元素組成、平均質量計算値、および各インタクト質量測定で記録された質量の正確度を示します。オリゴヌクレオチド医薬品への GalNAc 基の結合は、修飾オリゴヌクレオチドの細胞膜透過能を高めるために一般的に使用されています¹。アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO)、アプタマー、siRNA オリゴヌクレオチドでは、ヌクレアーゼによる分解に対する耐性を高め、非特異的タンパク質結合を減らし、標的の相補 DNA への結合親和性を高めるために、2'-MOE 誘導体化が一般的に使用されます¹。図 3A に、3つのオリゴヌクレオチドの混合液の分離 (最初の5分間に溶離液 B の 10~30% のグラジエント、続いて 4.9 分かけて 30~60% の B のリニアグラジエントを使用) が記録された UV クロマトグラムと TIC のクロマトグラムを示します。混合液に含まれる 3つの Oligo1 化合物の ESI-MS スペクトルを図 3B に示します。すべてのスペクトルにおいて、観察されたチャージ状態は二峰性の分布を示し、各オリゴについて、低チャージ状態 (-3~-5) および高チャージ状態 (-6~-10) の2つの明瞭な最大値が認められました。このスペクトルの特徴は、修飾オリゴヌクレオチドおよび非修飾オリゴヌクレオチドのイオン対逆相分離に典型的に見られるものであり、デコンボリューションにおいて、広い質量範囲 ($m/z = 600 \sim 3,000$) と比較的多数のチャージ状態 (6~12) が得られました。標準的なオリゴヌクレオチド同位体モデルを用いた waters_connect ソフトウェアの Bayes Spray デコンボリューションアルゴリズム⁶を使用して、3つのオリゴヌクレオチドすべての ESI-MS スペクトルの組み合わせを自動解析し、その結果を図 3B のスクリーンショットに示します。分析した成分すべてについて、修飾の有無およびサイズにかかわらず、誤差 15 ppm 以内の質量の正確度が達成でき、迅速かつ正確なインタクト質量確認が行えました。

オリゴ ID	オリゴ長	RT (分)	オリゴヌクレオチド配列	元素組成	平均質量 (Da)	質量精度 (ppm)	
						オリゴモデル	PPT/PS オリゴモデル
Oligo1 CTRL	20-mer	4.04	GCC TCA GTC TGC TTC CAC CT	C191 H247 N64 O122 P19	5979.8619	1.6	-
Oligo1 GalNAc	20-mer	4.60	XGCC TCA GTC TGC TTC CAC CT	C216 H291 N67 O134 P19	6589.4655	-3.9	-
Oligo1 TEST	21-mer	6.63	GmCmC mUmCA GTmdC TGmdC TTmdC GmCA mCmCT	C241 H341 N69 O147 P20	7176.1356	-15.2	-
Oligo2 CTRL	28-mer	2.18	CGG AAT CAG TGA ATG CTT ATA CAT CCG T	C274 H345 N104 O166 P27	8587.5598	6.5	-
Oligo2 TEST	28-mer	3.13	5'-FAM -CGG AAT CAG TGA ATG CTT ATA CAT CCG T	C318 H384 N108 O178 P28 F13	9681.3129	-11.8	-
Oligo3 CTRL	16-mer	2.83	TGG CAA GCA TCC TGT A	C156 H197 N60 O94 P15	4881.1854	-0.2	-
Oligo3 TEST	16-mer	3.18	TGG CAA GCA TCC TGT A	C162 H197 N60 O100 P15	5049.2460	-4.0	-
Oligo3 PPT CTRL	16-mer	5.40	T*G*G* C*A*A* G*C*A* T*C*C* T*G*T* A*	C156 H197 N60 O79 P15 S15	5122.1694	-38.1	1.3
Oligo3 PPT TEST	16-mer	5.82	T*G*G* C*A*A* G*C*A* T*C*C* T*G*T* A*	C162 H197 N60 O85 P15 S15	5290.2300	-38.7	7.2

表1. この実験で分析した修飾化合物、被修飾化合物のオリゴヌクレオチド配列と、BioAccord LC-MS プラットホームで対応するインタクト質量を測定して得られた保持時間、元素式、予測される正確な平均質量および質量の正確度

注: ホスホロチオエート化オリゴヌクレオチドに一般的に使用される略語は PS ですが、このアプリケーションノートでは、PPT という略語を使用しています。

3A



3B

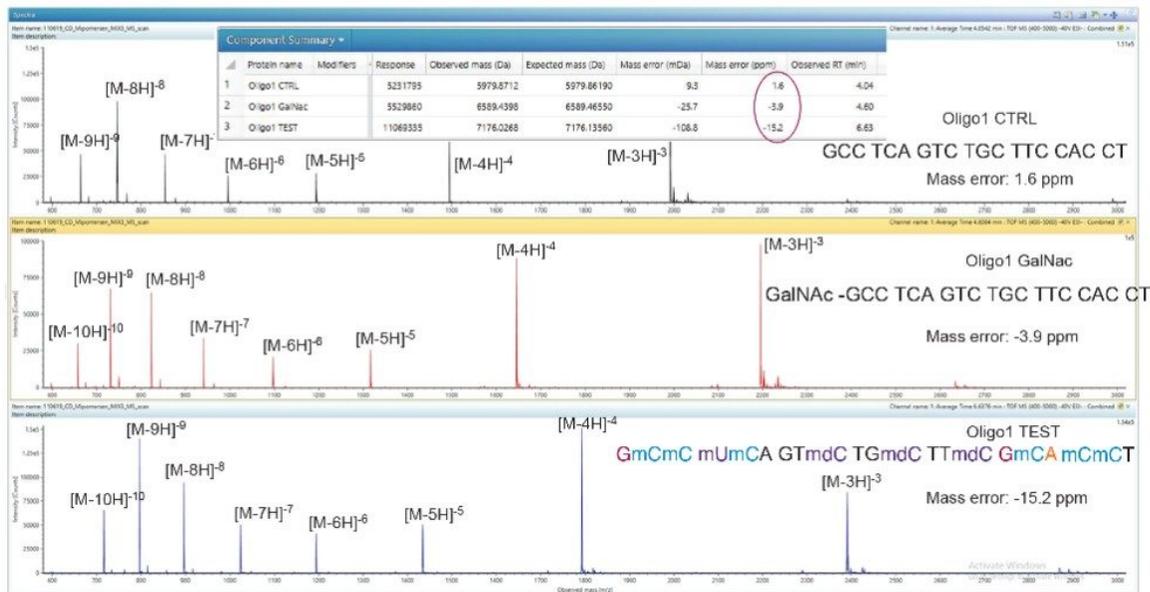
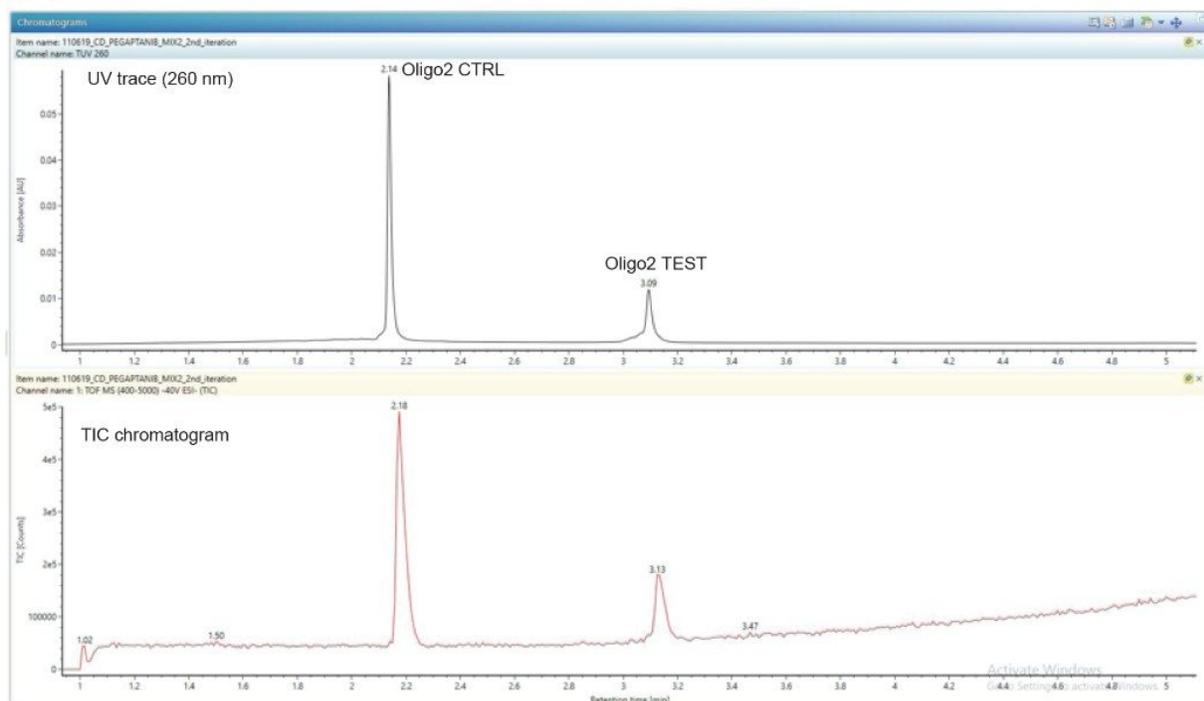


図 3. (A) Oligo1 混合物の分離を示す TUV クロマトグラムおよび TIC クロマトグラム。(B) Oligo1 混合物の 3 成分

が記録されている ESI-MS スペクトル。挿入図に、3つの ESI-MS スペクトルを解析した後に得られた *waters_connect* の結果を示します。3つの化合物すべてで得られた質量誤差は 15 ppm 以内でした。

BioAccord LC-MS プラットホームで分析した2つ目のオリゴヌクレオチド混合液には、2種の 28 mer のオリゴヌクレオチドが含まれていました。非修飾オリゴヌクレオチド（配列 5'-CGG AAT CAG TGA ATG CTT ATA CAT CCG T-3'）は「Oligo2 CTRL」とラベルしています。他方の成分には、「Oligo2 TEST」とラベルした大幅に修飾されたオリゴヌクレオチドで、27の修飾ヌクレオチドが含まれています。Oligo2 TEST の 5' 末端に結合した 6-フルオレセインアミダイト（FAM）基に加えて、核酸塩基の 2' 位に2つの一般的な修飾（2'-O-メチル（2'-Ome）または 2'-フッ素）が取り込まれています。オリゴヌクレオチド構造の詳細を、表 I および図 4B に示します。これには、8つの 2'-Ome アデノシン、6つの 2'-Ome グアノシン、6つの 2'-F シトシン、7つの 2'-F ウリジンが含まれます。

4A



4B

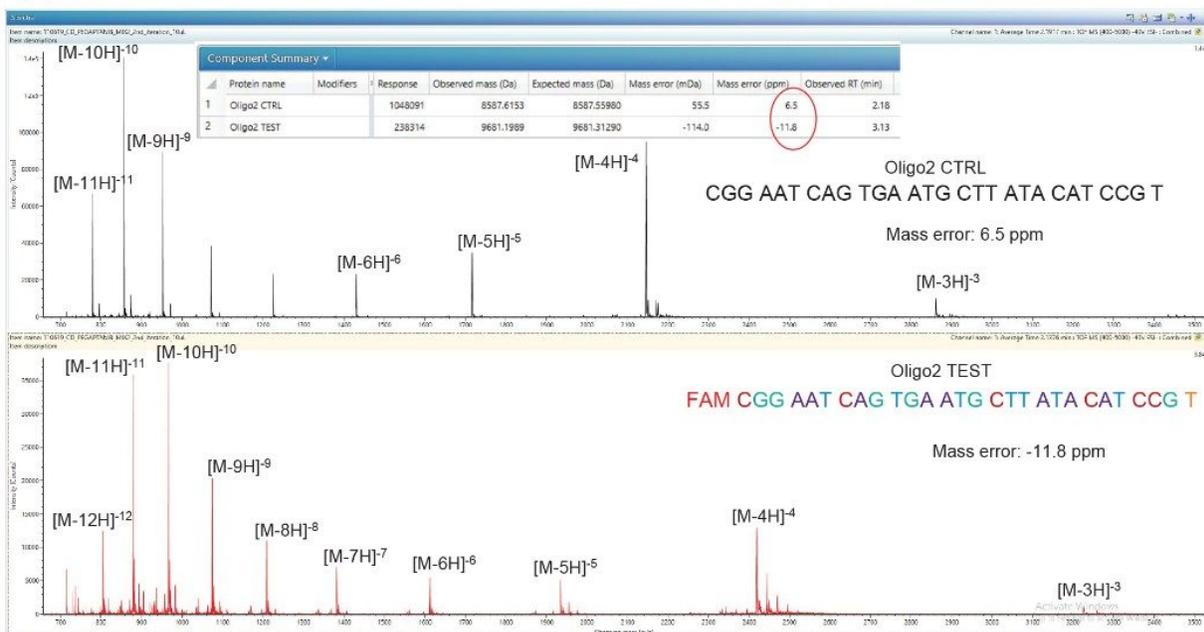


図 4. (A) Oligo2 ヌクレオチドの分離を示す TUV クロマトグラム および TIC クロマトグラム。(B) Oligo2 混合物の

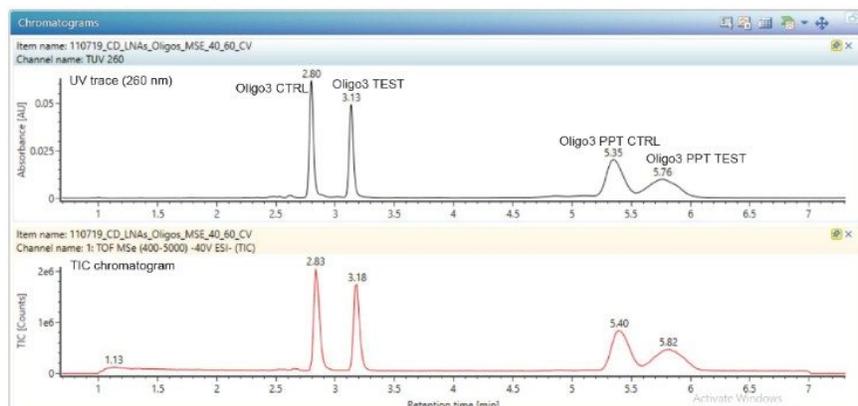
両成分が記録された ESI-MS スペクトル。挿入図のスクリーンショットに *waters_connect* の解析結果を示します。両化合物について得られた質量誤差は 15 ppm 以内でした。

つまり、すべての C および U ヌクレオチドが 2'-F 修飾され、すべての G および A ヌクレオチドが 2'-OMe 修飾されています。唯一の非修飾ヌクレオチドは、3'-末端に位置する逆位のデオキシチミジンです。Oligo2 TEST 化合物は、FDA により 2004 年に承認され、OSI Pharmaceuticals および Pfizer が販売している医薬品ペガプタニブ（マクジェン）のアナログです。ペガプタニブには 5'-末端修飾された PEG が含まれており、Oligo2 TEST オリゴヌクレオチドには 5'-FAM 修飾があります。様々なオリゴヌクレオチド基質を用いるリアルタイム PCR アプリケーションには、6-FAM 抱合体が一般的に使用されます。医薬品および診断アプリケーション用に開発された 2'-OMe および 2'-F 核酸塩基はどれも、ヌクレオチドに分解耐性を与え、ターゲットに対してより速く基質を結合させるために、オリゴヌクレオチドに頻繁に使用されます¹。更に、それらの医薬品アナログにおいて、いずれの修飾も良好な安全性プロファイルと関連しています¹。図 4A の UV クロマトグラムおよび TIC クロマトグラムに示すように、Oligo2 混合物は OST カラムでの分離は容易でした。図 4B に示すように、対応する ESI-MS スペクトルは、50-mer 未満のオリゴヌクレオチドで観察された一般的な二峰性のチャージ状態の分布に従っています。*waters_connect* によるデータセットの解析結果を、図 4B のスクリーンショットに示し、表 I にまとめています。過去の例（表 I より）からわかるように、非修飾オリゴヌクレオチドと修飾オリゴヌクレオチドの分析で得られた質量誤差は 15 ppm 以内でした。

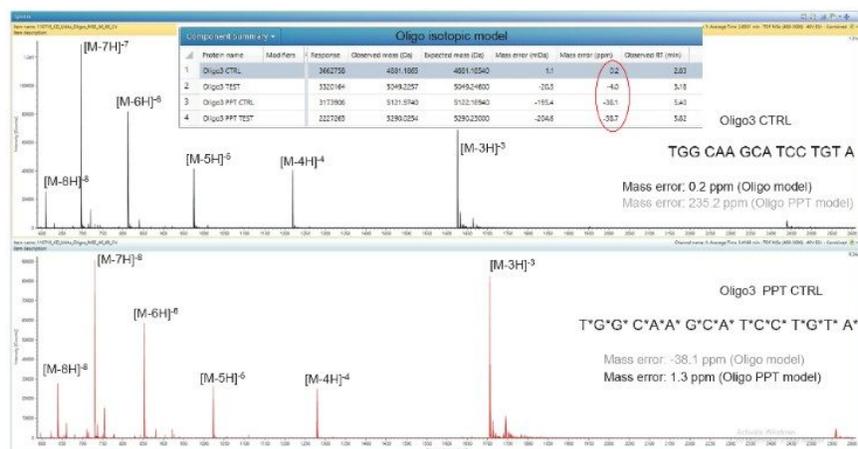
別の実験において、同一の BioAccord プラットホームで、密接に関連した構造を持つ 4 種の 16 mer の混合物を分析しました。1 つのオリゴヌクレオチド対には、非修飾配列 5'-TGG CAA GCA TCC TGT A-3' (Oligo3 CTRL とラベル) および同一配列の完全にホスホロチオエート化 (PPT) された誘導体 (Oligo3 PPT CTRL とラベル) が含まれていました。ホスホロチオエート化オリゴヌクレオチドに一般的に使用される略語は PS ですが、このアプリケーションノートでは、PPT という略語を使用しています。2 つ目のオリゴヌクレオチド対には、いくつかのロック核酸 (LNA) 構造を有する修飾された 16 mer (Oligo3 TEST) および対応する完全にホスホロチオエート化された誘導体 (5'-T*G*G* C*A*A* G*G*A* T*C*C* T*G*T* A*-3'、*「Oligo3 PPT TEST」* とラベル) が含まれていました。表 I に、4 つのオリゴヌクレオチドすべての完全な配列と、元素式、予測される正確な平均分子量を示します。最初に導入されたオリゴヌクレオチドのバックボーン修飾のひとつに、リン酸バックボーンの酸素原子を硫黄に置換したホスホロチオエート化オリゴヌクレオチドがあります。この修飾により、ヌクレアーゼによる ASO 基質への分解に対する耐性が大幅に高まり¹、組織からの医薬品アナログ消失の半減期が長くなります。ASO の LNA 配座異性体は、特定の DNA/RNA ターゲットに対して比類のない結合親和性を示すことが知られています¹。このオリゴヌクレオチド混合液を、溶離液 B の 3 分間で 20~28% のリニアグラジエントに続いて、B の 3 分間で 28~30% の浅いグラジエント、そして 2 分間の固定の移動相組成 (6~8 分に 30% B を設定) を使用して最適化したグラジエント分離により分離しました。図 5 の UV クロマトグラムおよび TIC クロマトグラムにより、いずれの PPT オリゴヌクレオチド (Oligo3 PPT CTRL および Oligo3 PPT TEST) の場合も、非 PPT アナログ (Oligo3 CTRL および Oligo3 TEST) と比較して、かなり幅広いクロマトグラフィーピークが得られたことがわかります。その理由は、リン酸バックボーンの酸素を硫黄に置換した後に存在する複数のジマス

テレオマー構造によるものと考えられます。図 5B および 5C に、すべての Oligo3 成分について記録された対応する ESI-MS スペクトルを、比較のために並べて示します。硫黄同位体に固有の含有量の分布のため、正確なデコンボリューション結果を得るためには、PPT 分子について生成されたデータのチャージデコンボリューションには、非 PPT オリゴヌクレオチドで使用した同位体モデルとは別の同位体モデルを使用する必要があります。PPT オリゴ同位体モデルでは、天然の硫黄同位体含有量を考慮しており、実験データと一致しています。通常のオリゴ同位体モデルまたは PPT オリゴ同位体モデルのいずれかを使用し、Waters Bayes Spray デコンボリューションアルゴリズムを用いて、Oligo3 データセットのデコンボリューションを行いました。図 5B および 5C にその比較を示し、表 I にまとめています。明らかに、PPT および非 PPT（通常の）オリゴヌクレオチドのデコンボリューションに適切な同位体モデルを選択した場合にのみ、精密質量測定が達成されています。ここでも、適切な同位体モデルを使用した場合に、修飾オリゴヌクレオチドおよび非修飾オリゴヌクレオチドの両方で得られた質量誤差は 15 ppm 以内でした。

5A



5B



5C

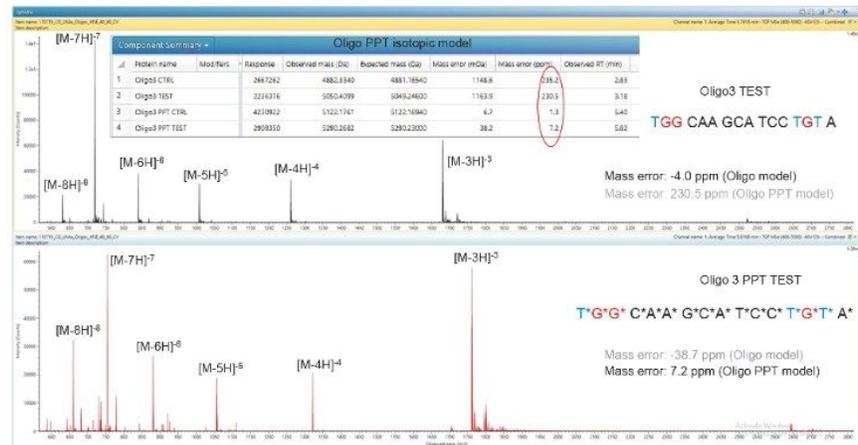


図 5. (A) Oligo3 混合物の分離を示す TUV クロマトグラムおよび TIC クロマトグラム。(B) Oligo3 CTRL および

Oligo3 PPT CTRL オリゴヌクレオチドについて記録した *ESI-MS* スペクトル。挿入図に、通常のオリゴヌクレオチド用の同位体モデルを使用した 4 種の *Oligo3* 化合物の解析結果を示します： (C) *Oligo3 TEST* オリゴヌクレオチドおよび *Oligo3 PPT TEST* オリゴヌクレオチドについて記録した *ESI-MS* スペクトル。挿入図は、ホスホロチオエート (*PPT*) 化オリゴヌクレオチド用の同位体モデルを使用して得られた解析結果を示します。ここで実証されたように、*PPT* オリゴヌクレオチドのインタクト質量分析で正確な結果を得るためには、*PPT* オリゴ同位体モデルが重要になります。適切な同位体モデルをデコンボリューションに使用した場合、すべての *Oligo3* 化合物の質量誤差は 15 ppm 以内でした。

ここで実証されたように、OST C₁₈ カラムを装備した BioAccord LC-MS システムを用いて、7 mM の TEA および 80 mM の HFIP (溶離液 A) を含むイオン対移動相を使用して開発された RP-LC/MS 分析法は、大幅に修飾された様々なオリゴヌクレオチド分析において、非常に満足の行く性能を示しました。BioAccord LC-MS システムにより、幅広いオリゴヌクレオチドの迅速で正確なインタクト質量確認が可能になります。

結論

- *waters_connect* インフォマティクスソフトウェア内の自動インタクト質量ワークフローにより、様々な化学修飾を施したオリゴヌクレオチドのインタクト質量確認において、優れた質量の正確度 (誤差 15 ppm 以内) が得られることが分かりました。
- *waters_connect* に組み込まれた Bayes Spray により、大幅に修飾されたオリゴヌクレオチドのデコンボリューションにおいて、正確な結果を得ることができます。

参考文献

1. Sharma VK, Watts JK Oligonucleotide Therapeutics: Chemistry, Delivery and Clinical Progress, *Future Med Chem*, 2015, 7(16), 2221–2242.
2. High-throughput Screening of Oligonucleotides for Identity and Purity Assignment Using the ACQUITY QDa Detector and ProMass for MassLynx, 2016, Waters Application Note, P/N 720005681EN <
<https://www.waters.com/nextgen/us/en/library/application-notes/2016/high-throughput-screening-of-oligonucleotides-for-identity-and-purity-assessment-using-the-acquity-qda-detector-and-promass-for>

[masslynx.html](#)> .

3. Adding Mass Detection to Synthetic Oligonucleotide Analysis with the ACQUITY QDa Detector, 2016, Waters application note, P/N 720005632EN <<https://www.waters.com/nextgen/us/en/library/application-notes/2016/adding-mass-detection-to-synthetic-oligonucleotide-analyses-with-acquity-qda-detector.html>> .
4. Developing a Novel, Integrated LC-MS Workflow for High-Resolution Monitoring and Characterization of Oligonucleotides, 2016, Waters application note, P/N 720005821EN <<https://www.waters.com/nextgen/us/en/library/application-notes/2016/lc-ms-workflow-for-high-resolution-monitoring-and-characterization-of-oligonucleotides.html>> .
5. An Automated Compliance-Ready LC-MS Workflow for Intact Mass Confirmation and Purity Analysis of Oligonucleotides, 2020, Waters application note, P/N 720006820EN <<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>> .
6. Beyond MaxEnt Deconvolution: Increasing the Fidelity and Universal Applicability of Mass Spectral Deconvolution Routines for Biomolecules with the Application of Bayesian Probability Theory, poster presented at the PAMS Conference (Practical Applications of Mass Spectrometry in the Biopharmaceutical Industry), Marina del Rey, CA, Sept 8–12 2010, P/N 720003756EN <<https://www.waters.com/webassets/cms/library/docs/720003756en.pdf>> .

ソリューション提供製品

バイオ医薬品のための BioAccord LC-MS システム <https://www.waters.com/waters/en_IN/BioAccord-LC-MS-System-for-Biopharmaceuticals/nav.htm?cid=135005818&locale=en_IN>

ACQUITY UPLC I-Class PLUS システム <<https://www.waters.com/134613317>>

ACQUITY UPLC チューナブル UV 検出器 <<https://www.waters.com/514228>>

720007028JA、2020 年 10 月

© 2022 Waters Corporation. All Rights Reserved.

[利用規約](#)
[環境設定](#)

[プライバシー](#)

[商標](#)

[サイトマップ](#)

[キャリア](#)

[クッキー](#)

[クッキー](#)