



NOAD

气溶胶激光计数检测器
大阪曹達集团荣誉出品

Sensitivity

Linearity

Response consistency

第一部分：NQAD的原理和特点



NQAD 检测器概述	2
NQAD 广泛适用的通用型检测器	2
NQAD 检测原理介绍	3
核心组件——水凝粒子计数器的介绍	3
质量型响应——不同物质的一致响应	5
NQAD 与不同类型检测器的比较	6
NQAD 与UV 检测器的区别	7
NQAD 作为MS 检测器的补充	7
NQAD 和ELSD (蒸发光散射检测器)的比较	8
NQAD 和电雾式检测器的比较	10
各类型检测器特性总结	15
NQAD 安装和维护	15

第二部分：NQAD部分文献应用



在生物医药中的文献应用	17
在化学药中的文献应用	17
在食品检测中的文献应用	17
在药用辅料中的文献应用	18
NQAD 参考文献列表	18

第三部分：NQAD部分应用数据



药品检测应用	20
药用辅料应用	27
食品检测应用	30
其他应用	37

1

·

C

第 一 部 分

NQAD 的原理和特点

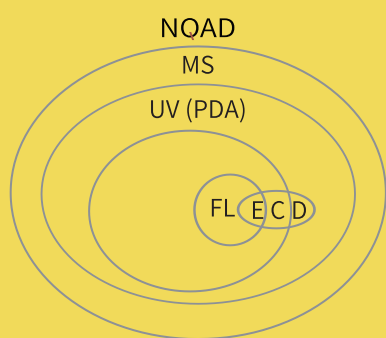
2

INTRODUCTION OF NANO QUANTITY ANALYTE DETECTION

NQAD

气溶胶激光计数检测器 概述

广泛适用的 通用型液相色谱检测器



产品特点

如今,随着研究的不断深入,研究者们对于样品的检测方法也越来越多样,除了最常见的UV、RI 等检测器以外,气溶胶检测器(如ELSD、CAD 和NQAD)逐渐被人们认识并被广泛使用,中国药典中也已收录使用气溶胶检测器的项目。

NQAD 是在技术上独树一帜的气溶胶检测器,应用前景广阔,可以帮助研究者得到更全面、更准确的样品检测结果,是提升实验室检测水平的不二之选。

一般来说,选择性和灵敏度是评价检测器最重要的两个要素。NQAD 作为通用型高灵敏度检测器,适用于几乎所有物质(挥发性物质除外)的检测,如缺乏紫外吸收的物质(如:表面活性剂、脂肪酸、磷脂、胺类、氨基酸、甾类化合物、胆固醇、蛋白质、肽类、糖类、金属离子型化合物等)均可以使用NQAD 进行高灵敏度检测。

适用于:

- 1) 没有紫外吸收的物质
- 2) 离子化比较难的物质
- 3) 没有电化学活性的物质
- 4) 性质不明的物质等

- 能够检测几乎全部的不挥发性及半挥发性物质
- 广域的线性响应范围
- 操作简便、外观设计更加紧凑
- 维护简单,仅需每半年更换“wick”
- 可使用氮气,也可使用干燥空气,更加环保
- ng 级的高灵敏度
- 仅依赖于质量的信号响应,与化学性质无关
- 可以与各主流HPLC、UHPLC 系统通过数模转换器实现数据交互
- 几乎不受外界环境(如温度)变动的影响



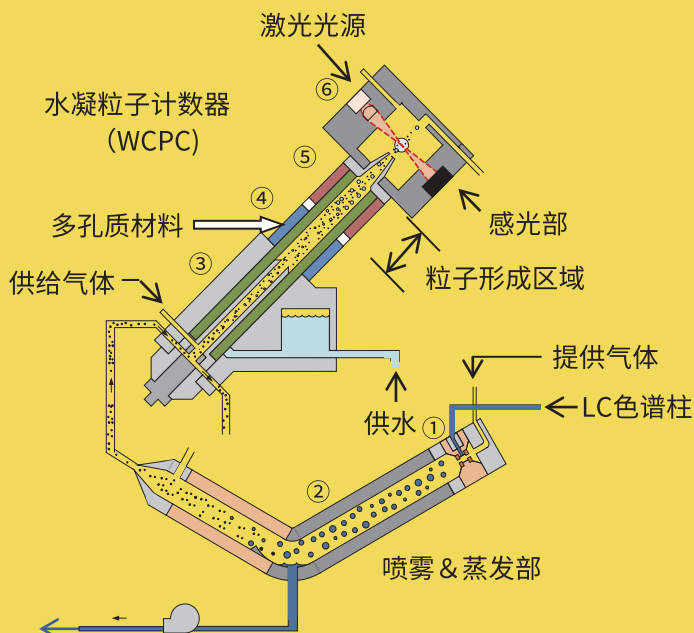
NQAD

检测原理介绍

核心组件——水凝粒子计数器的介绍

NQAD 的检测原理为水凝粒子激光计数,通过水蒸气凝结,将形成气溶胶的待测物颗粒尺寸放大,使其更容易被检测到,再通过激光脉冲计数对待测物进行定量。这其中的核心组件为水凝粒子计数器WCPC (WaterCondensation-ParticleCounter)。

- ① 喷雾
- ② 挥发、蒸发
- ③ 导入WCPC内部
- ④ 形成水分凝结体
- ⑤ 液滴长成到 μm 级别
- ⑥ 通过激光进行粒子计数



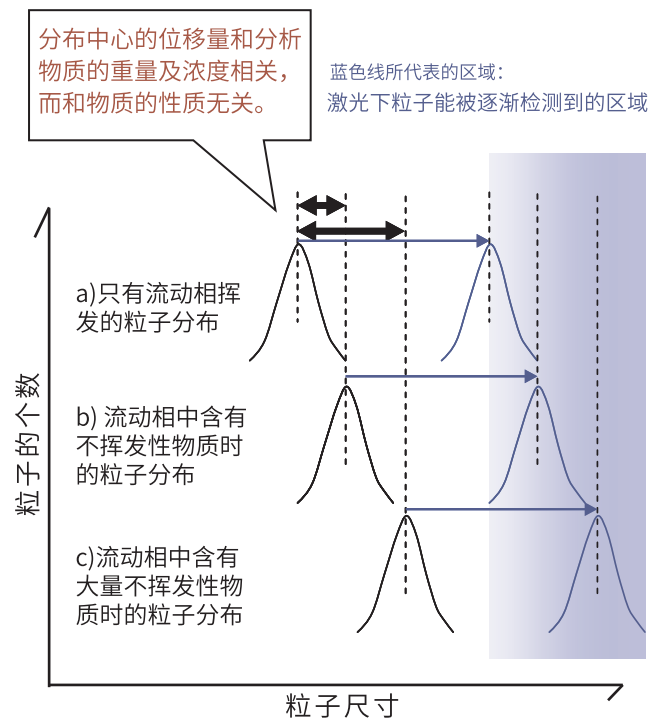
WCPC定量原理：

色谱柱中流出的洗脱液通过加热的气体环境形成喷雾，除去其中的可挥发性成分后，剩余的残留物会生成具有一定粒径分布的粒子群，(如右图中a所示)。当流动相中含有不挥发性物质(测定对象物质)时，分布中心将整体向右侧移动(如右图中b所示)。不挥发性物质的含量越多，移动的幅度越大(如右图中c所示)。这种向右移动的幅度和物质本身的化学结构无关，仅仅依从于重量。

粒子在WCPC中首先从饱和水蒸汽的环境中通过，就好比大气中雾的形成，从而保证粒子的体积能够充分增大。通过对粒子增大比例的设定使其达到能够直接被激光计数检测到的微米区域，在此基础上，就能利用激光检测出的粒子数量对原有不同大小的粒子群的分布位置及所溶解物质的浓度进行推断。

WCPC也因此具有了以下的特性：

1. 通过使待测物液滴增大，检测灵敏度提升，动态检测范围加大。
2. 能够对几乎所有物质(除挥发性物质)进行检测。
3. 响应信号值只与待测物质量有关，与其化学性质无关。

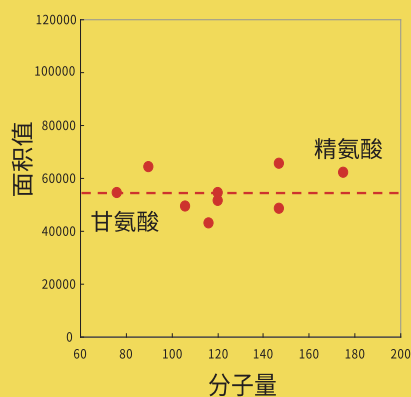


质量型检测器——不同物质的一致响应

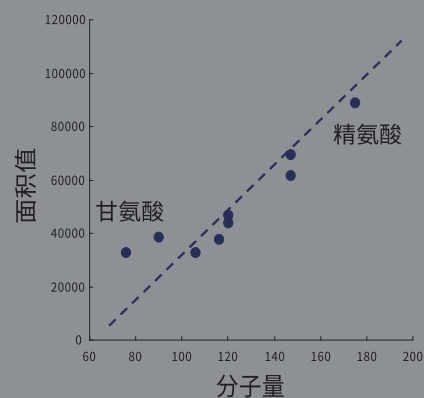
从WCPC 的定量原理可以看出,使用NQAD 进行分析时,响应值和样品的化学性质无关,只和样品的质量有关。下面用一个例子说明这点:

在对 9 种氨基酸进行分析时,9 种氨基酸虽然化学性质和分子量各不相同,但在质量浓度相同时,响应值(峰面积)相差很小。

➤ 质量浓度10 $\mu\text{g}/\text{mL}$



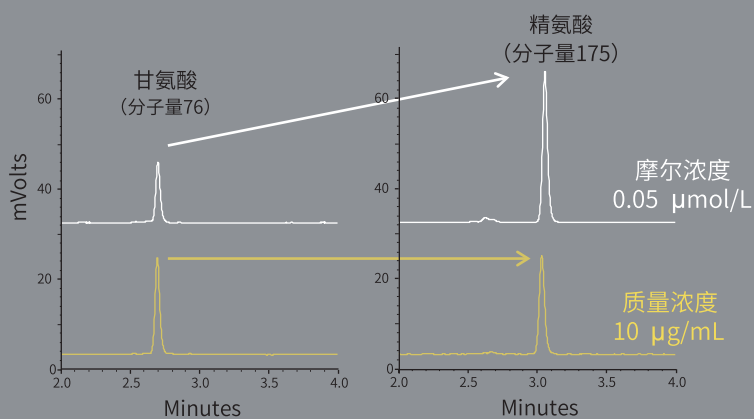
➤ 摩尔浓度0.05 $\mu\text{mol}/\text{mL}$



氨基酸	分子量
甘氨酸	76
丙氨酸	90
丝氨酸	106
脯氨酸	116
苏氨酸	120
高丝氨酸	120
谷氨酰胺	147
赖氨酸	147
精氨酸	175

在质量浓度相同时，分子量相差最大的甘氨酸和精氨酸的响应值几乎相同。

利用这个特性，可以只通过样品中一种物质的定量值来大致地了解样品中其他物质的质量浓度（辅助定量）为后续研究指明方向。



NQAD 作为通用型检测器，无论在灵敏度、响应线性还是通用性上来说，都有着很好的表现。

下面部分我们将展示 NQAD 相比 UV 检测器的优势，以及 NQAD 检测器如何作为质谱检测器 (MS) 的补充检测器。

另外我们也会展示 NQAD 检测器相比其他气溶胶检测器的优势和特点。

NQAD 与不同类型检测器的比较

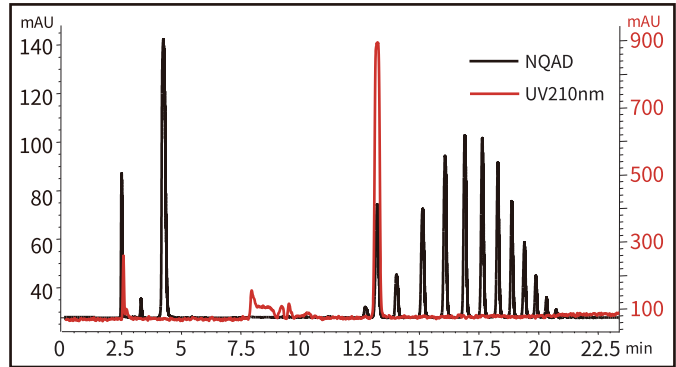
NQAD与 UV检测器的区别

UV 检测器是液相色谱中最常见的检测器,具有使用简便,灵敏度高优点,但对于没有紫外吸收或紫外吸收弱的待测物来说,UV 检测器难以对其进行检测。而NQAD 作为气溶胶检测器能够完美解决无紫外吸收物质(挥发性物质除外)的检测问题。

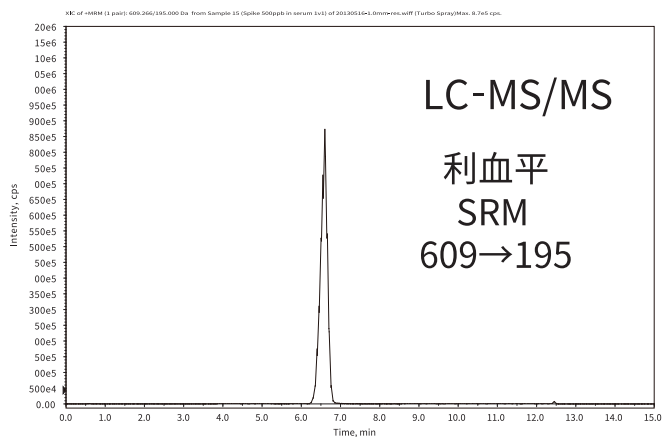
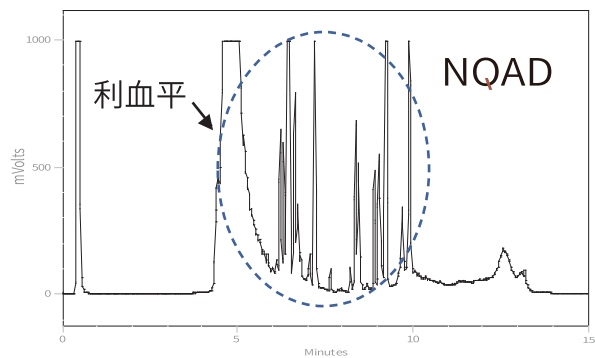
使用NQAD 检测器对样品的全貌进行更全面的把握,这对于对未知成分样品进行分析,或是着重于新物质开发的研究来说,具有十分重要的意义。(例如:对含有未知不纯物的样品的纯度评价等)

NQAD作为 MS检测器的补充

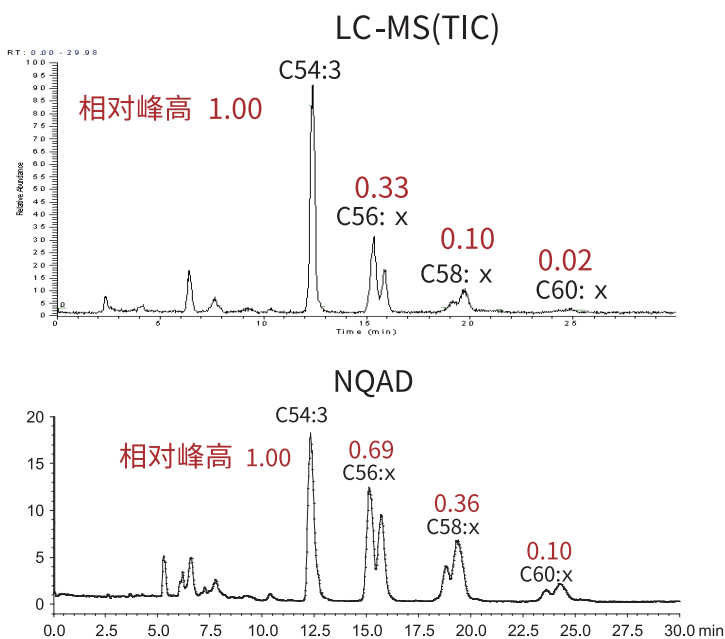
质谱(MS,这里主要讨论三重四极杆MS)是一种选择性很强的检测器,在灵敏度、选择性和通用性等方面都具有突出的特点。然而对于使用SRM/MRM 检测的项目,质谱虽然可以对目标物质进行准确的分析,但由于只能检测特定m/z 的离子,所以只能对特定目标物质进行检测,无法对基质和未知共存物质做到同时检测。使用NQAD 作为LC-MS/MS 的辅助检测器,可以对样品中基质及共存物质进行把握。



感冒药的检测中, NQAD 能高效检出样品中无紫外吸收的物质
(检测条件见本册第23页)



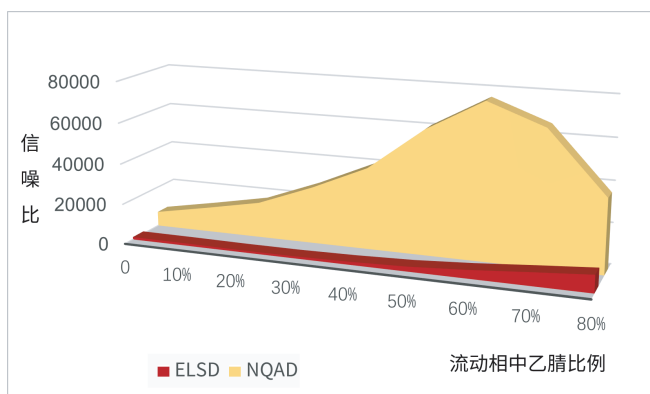
通过MS 和NQAD 的联用
更容易把握基质和共存物质的真实情况



油脂（甘油三酯）各成分的检测
NQAD在对大分子量物质检测中，仍保持高响应

检测物质：三氯蔗糖

检测限 (LOD) ng/mL	流动相: 0% 乙腈	ELSD	NQAD
S/N = 3	流动相: 0% 乙腈	2420	380
		490	10



另外,在左边的例子中,使用 LC-MS/MS 检测油脂类样品时,随着待测物分子量的增大,响应有减少的趋势。

使用NQAD,对于大分子量油脂,响应较MS 检测器更强,有助于更好的进行检测。同时因为NQAD 的质量型响应,也可以大致地了解样品中各个组分的质量浓度情况。

NQAD和ELSD (蒸发光散射检测器) 的比较

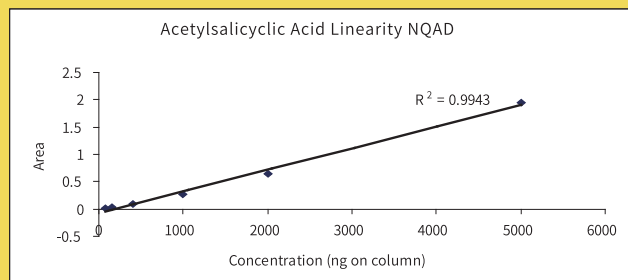
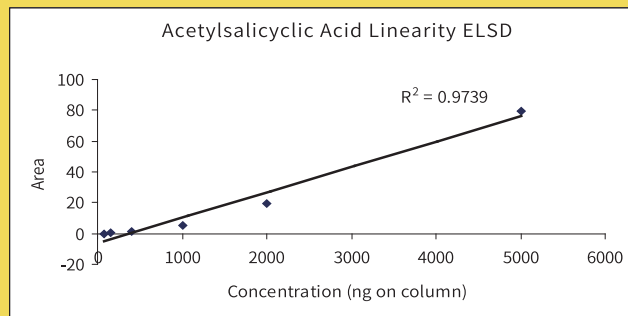
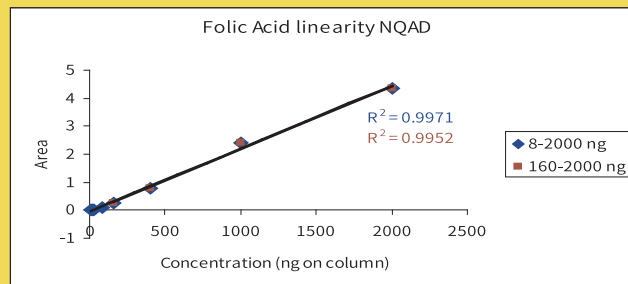
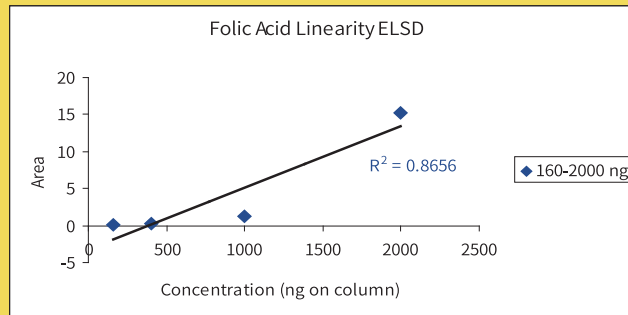
ELSD (蒸发光散射检测器)作为一种通用型检测器被大家广泛认可,在使用中无需待测物具有发色基团,具有对温度变化不敏感、基线稳定等特点,但由于其灵敏度和重现性较差,在使用中也会对研究者造成困扰。

灵敏度

而NQAD 通过放大待测物的颗粒体积得到了更高的灵敏度。左图为不同有机相 (乙腈)比例下对 0.1 mg/mL 三氯蔗糖进行测定时,信噪比的变化示意图。从图中可以看到,在 0-80% 的乙腈比例内,NQAD 的信噪比远大于ELSD (在 60% 乙腈比例时达到峰值)。实验中 80% 乙腈下,NQAD 的灵敏度较ELSD 提高了近 50 倍^[12]。

线性响应

ELSD 通过检测待测物气溶胶的光散射值对待测物进行定量,响应值(峰面积)和待测物浓度不呈线性。而NQAD 使用激光脉冲计数待测物颗粒进行定量,因此响应值(峰面积)和待测物的浓度呈线性关系。如下面对叶酸和乙酰水杨酸的线性测试结果中所示,NQAD 在响应强度和物质浓度的线性关系上相对ELSD 优势明显,这也让NQAD 在物质定量的准确性上有了保证。



在各种物质的检测中,NQAD均相对ELSD有着更好的线性响应

(检测条件见本册第36页,第21页)

NQAD和电雾式检测器的比较

ELSD（蒸发光散射检测器）作为一种通用型检测器被大家广泛认可，在使用中无需待测物具有发色基团，具有对温度变化不敏感、基线稳定等特点，但由于其灵敏度和重现性较差，在使用中也会对研究者造成困扰。

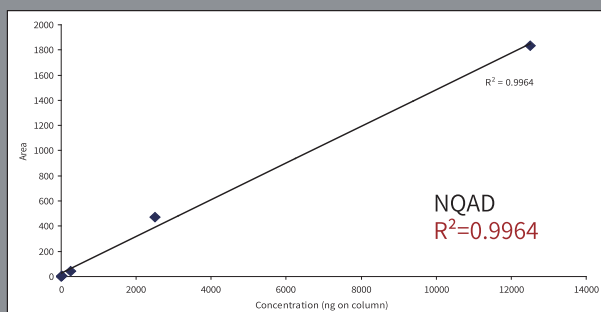
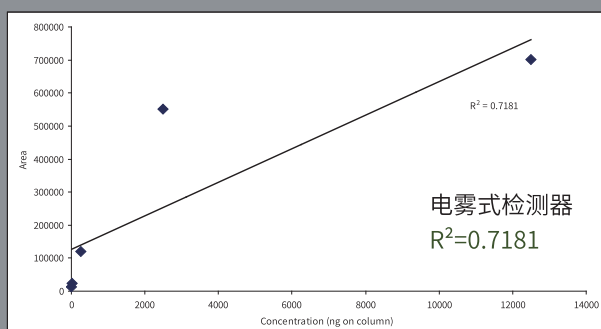
除了NQAD 和ELSD 外，电雾式检测器同样属于通用型气溶胶检测器。通过将待测物表面带电来放大待测物的信号，电雾式检测器具有比ELSD 更高的灵敏度。实际上，NQAD 对比电雾式检测器，在一些方面具有一定的优势。

线性响应

从检测原理上说，虽然电雾式检测器较ELSD在非线性响应的问题上有一定的优化，但由于电雾式检测器通过检测待测物表面电荷对待测物进行定量，且响应值和物质浓度之间呈抛物线关系，因此只能在一定范围内看作近似的线性响应。

而NQAD 为质量型检测器，通过水凝粒子计数进行定量，响应值和待测物的浓度呈线性关系。

如下面使用NQAD 和电雾式检测器对尿嘧啶进行线性检测的例子中可以看出，NQAD 在线性响应上较电雾式检测器优势较为明显。



同时使用NQAD和电雾式检测器对尿嘧啶进行检测
(检测条件见本册第39页)

对比实例 1

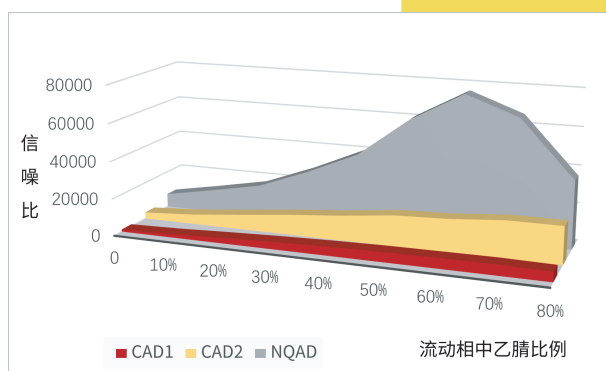
NQAD 常常用来和电雾式检测器进行对比,虽然NQAD 和电雾式检测器可以应用的领域几乎相同,但在一些物质的检测中,NQAD 较电雾式检测器有着更高的灵敏度。

Hutchinson 团队提到,在纯水条件下,NQAD 和电雾式检测器对于三氯蔗糖的检测限相似;但在高乙腈条件下,NQAD 较两种电雾式检测器有着更低的检测限 (LOD)^[12]。

检测物质：三氯蔗糖

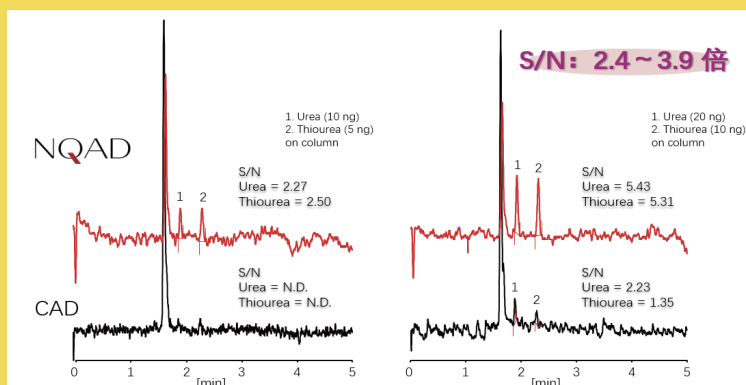
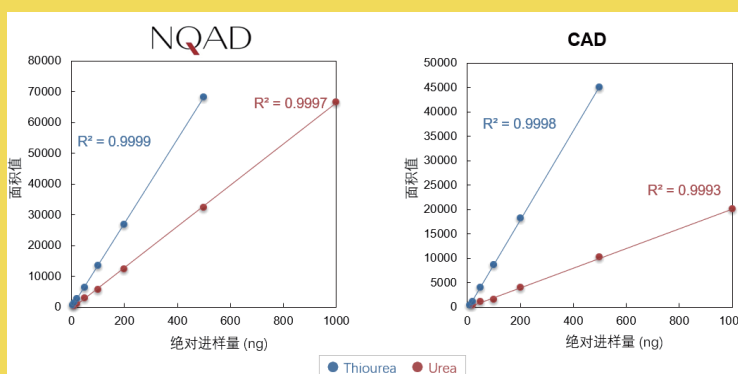
	CAD1	CAD2	NQAD
检测限 (LOD) ng/mL, S/N=3			
流动相: 0%乙腈	1020	364	380
流动相: 80%乙腈	250	76	10

右图为NQAD 和电雾式检测器在使用不同有机相 (ACN) 比例对 0.1mg/mL 三氯蔗糖进行测定时,信噪比的变化示意图,从图中可以看到,在 0-60% 的乙腈比例内,NQAD 的信噪比随流动相乙腈比例的升高而上升,并在 60% 左右达到峰值,在 0-80% 乙腈范围内,NQAD 的信噪比 (S/N) 均高于电雾式检测器 1。



对比实例2

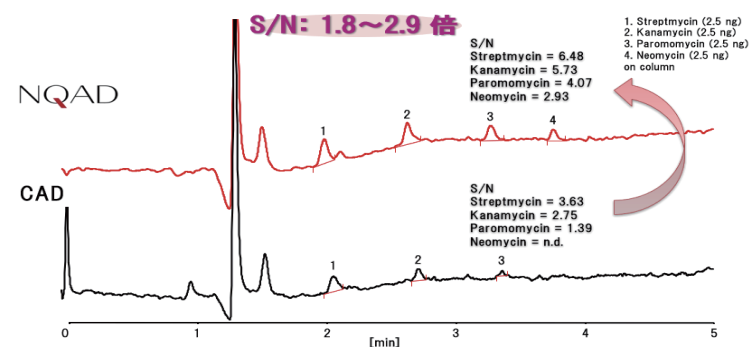
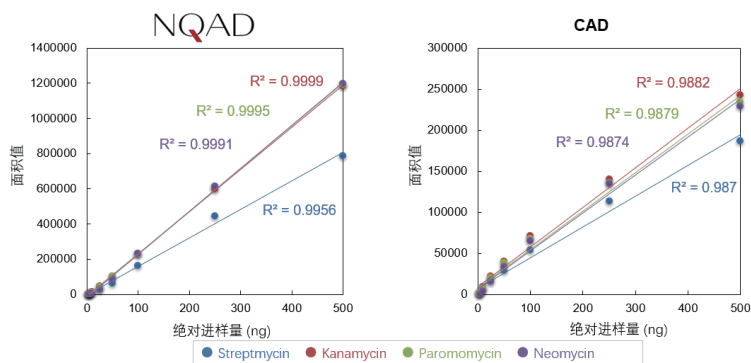
在 100% 纯水相下,两种检测器都在尿素 (Urea) 10 ~ 1000 ng、硫脲 (Thiourea) 5 ~ 500 ng 的绝对进样量范围内得到了良好的线性 ($R^2 > 0.999$),但NQAD 的信噪比 (S/N)显著高于电雾式检测器 (2.4-3.9 倍)。(检测条件见 40 页数据)



3

对比实例3

NQAD 检测器在各个氨基糖苷类抗生素 2.5-500ng 的绝对进样量下得到了良好的线性 ($R^2 > 0.999$)。电雾式检测器在相同进样范围内, $R^2 > 0.98$, 线性表现上 NQAD 略优于电雾式检测器。而在信噪比方面, NQAD 检测器显著高于电雾式检测器 (1.8-2.9 倍)。(检测条件见第 21 页数据)



对比实例4

在酸性条件下分析碱性化合物时，我们发现 NQAD 相对于电雾式检测器拥有着更高得到响应值。

在下面例子中，虽然对于中性化合物和酸性化合物，NQAD 和电雾式检测器有着相同水平的响应，但对于五种碱性化合物（峰 1、3、4、6、7）来说 NQAD 的总体响应值明显高于电雾式检测器。

- | | |
|----------|----------|
| 1. 丁卡因 | 6. 氯丙嗪 |
| 2. 尼卡地平 | 7. 氯米帕明 |
| 3. 阿米替林 | 8. 倍他米松 |
| 4. 三甲丙咪嗪 | 9. 酮基布洛芬 |
| 5. 泼尼松 | 10. 舒林酸 |

色谱条件：

色谱柱：CAPCELL PAK C18 MGIII,
5 μ m, 4.6 mm i.d.x 150 mm

流动相：A) 0.1vol% HCOOH

B) 0.1vol% HCOOH, MeOH

B 40% (0 min) -> 55% (30 min) -> 40% (30.1 min)

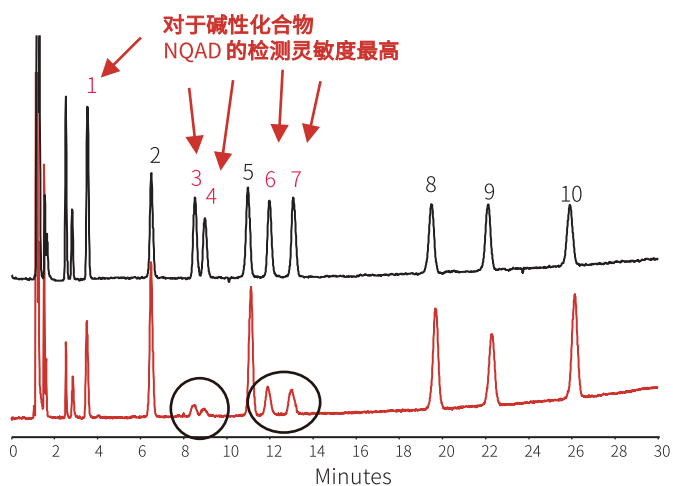
流速：1 mL/min

柱温：40 °C

检测：NQAD (Evap. 35 °C, Neb. 30 °C)、电雾式检测器

进样量：10 μ L

样品：MeOH 溶解，40% MeOH 稀释 (5ug/mL)



各类型检测器的特性总结：

	对无紫外吸收物质的适用性	灵敏度	梯度分析	检测选择性	环境稳定性	线性范围
UV	NO!	★★☆	★★★★	★☆	★★★★	★★☆
MS	★★★★	★★★★	★★★★	★★★★	★★★★	★★★★
RI	★★★★	★	NO!	无*注	★	★☆
ELSD	★★★★	★☆	★☆	无*注	★★	★☆
NQAD	★★★★	★★☆	★★★★	无*注	★★★★	★★★★

注：无选择性表示应用范围广阔

NQAD 安装和维护

NQAD 设计小巧, 安装使用简便, 可以适配各种型号的液相系统, 而作为耗材的配件只有需要半年到一年更换一次的Wick。相比于UV 检测器, 只需要额外提供氮气源 (或空气源)、数模转换器和提供饱和水蒸气环境的小瓶去离子水即可。

规格和参数

产 品 编 号	F5600		
商 品 名	气溶胶激光计数检测器		
方 式	水凝粒子激光计数检出		
对 应 流 量	0.1 - 2.2 mL/min	操 作 面 板	5英寸触摸面板
蒸 发 温 度	10 – 100 °C 或 关闭	模 拟 信 号 输 出	0 – 1.00 V
喷 雾 气 体	干燥空气 或 氮气 (THF使用时)	数 据 读 取 速 度	最大 100 Hz
	最大4.7 L/min, 276 kPa (40 psi)	通 信	Ethernet 、 USB
喷 雾 温 度	15 – 40 °C	对 应 软 件	EZChrom Elite (ver. 2.8.3以上)
凝 缩 液	水 (蒸馏水)	电 源	AC 100-240 V, 50/60 Hz, 157 W
接 液 部 材 质	PFA, PTFE, ETFE, FEP, SUS316,	体 积	180(W)×320(H)×430(D) mm
	PEEK, 红宝石, FFKM	重 量	10.8 kg



三耀精细化工品销售(北京)有限公司

<http://www.sanyofine.com.cn>

● 北京办事处

地址:北京市朝阳区建国路乙118号京汇大厦20层2002室
电话:010-8776-5507
传真:010-8776-5707

● 广州办事处

地址:广州市白云区嘉禾街道办空港大道88号嘉大广场A座729室
电话:020-3165-0680
传真:020-3165-0613

● 技术中心

地址:北京市亦庄经济技术开发区宏达南路5号1栋418室
电话:010-5994-1900

全国咨询电话
400-801-3103

售前售后咨询
Email: hplc@sanyofine.com.cn

技术支持
Email: support@sanyofine.com.cn



欢迎关注“大曹色谱”官方公众号



欢迎使用“大曹色谱”官方小程序