



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106537139 B

(45)授权公告日 2019.04.16

(21)申请号 201580037630.9

US 2009291134 A1, 2009.11.26,

(22)申请日 2015.05.12

US 2007166829 A1, 2007.07.19,

(65)同一申请的已公布的文献号

US 5119827 A, 1992.06.09,

申请公布号 CN 106537139 A

Lisette Binkhorst et

(43)申请公布日 2017.03.22

al. Quantification of tamoxifen and three
of its phase-I metabolites in human
plasma by liquid chromatography/triple-
quadrupole mass spectrometry.《Journal of
Pharmaceutical and Biomedical
Analysis》.2011, 第56卷1016–1023.

(30)优先权数据

61/992,214 2014.05.12 US

S.F. Teunissen et al. Development and
validation of a quantitative assay for
the determination of tamoxifen and its
five main phase I metabolites in human
serum using liquid chromatography coupled
with tandem mass spectrometry.《Journal of
Chromatography B》.2011, 第879卷1677–1685.

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.01.11

Wei Lv et al. Synthesis of Mixed (E,
Z)-, (E)-, and (Z)-Norendoxifen with Dual
Aromatase Inhibitory and Estrogen
Receptor Modulatory Activities.《J. Med.
Chem.》.2013, 第56卷4611–4618. (续)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/030419 2015.05.12

审查员 肖锡峰

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/175561 EN 2015.11.19

(73)专利权人 奎斯特诊断投资公司

地址 美国特拉华州

(72)发明人 N·克拉克

(74)专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 张全信 董志勇

(51)Int.Cl.

G01N 30/72(2006.01)

(续)

(56)对比文件

CN 103494787 A, 2014.01.08,

CN 102439454 A, 2012.05.02,

CN 1922182 A, 2007.02.28,

US 2011081675 A1, 2011.04.07,

GB 2308079 A, 1997.06.18,

WO 2013134230 A1, 2013.09.12,

权利要求书2页 说明书66页

(54)发明名称

面,本文中提供的方法包括确定诺吲哚昔芬和他莫昔芬的量。在一些方面,本文中提供的方法包括确定诺吲哚昔芬其他他莫昔芬代谢物的量。在一些方面,本文中提供的方法包括确定他莫昔芬、诺吲哚昔芬和其他他莫昔芬代谢物的量。

通过质谱法定量他莫昔芬及其代谢物

(57)摘要

提供了用于通过质谱法确定样品中他莫昔芬及其代谢物的量的方法。在一些方面,本文中提供的方法包括确定诺吲哚昔芬的量。在一些方

B

106537139

[接上页]

(51) Int.Cl.

G01N 30/06(2006.01)

G01N 33/15(2006.01)

A61K 31/135(2006.01)

(56) 对比文件

J. Gjerde et al. Identification and quantification of tamoxifen and four metabolites in serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry.《Journal of Chromatography A》.2005, 第1082卷6-14.

Wenjie Jessie Lu et al. The tamoxifen

metabolite norendoxifen is a potent and selective inhibitor of aromatase (CYP19) and a potential lead compound for novel therapeutic agents.《Breast Cancer Research and Treatment》.2011, 第133卷99-109.

Malgorzata Jaremko et al. Tamoxifen Metabolite Isomer Separation and Quantification by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry.《Analytical Chemistry》.2010, 第82卷(第24期), 10186-10193.

1. 一种用于通过质谱法确定人样品中诺吲哚昔芬的量的方法,其包括:
 - (a) 电离所述诺吲哚昔芬以产生由质谱法可检测的一种或多种诺吲哚昔芬离子;
 - (b) 通过质谱法检测来自步骤(a)的所述一种或多种诺吲哚昔芬离子的量;其中检测的所述一种或多种诺吲哚昔芬离子的量与所述样品中的诺吲哚昔芬的量相关联,其中所述方法具有小于或等于5ng/mL的诺吲哚昔芬的定量限。
2. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括在步骤(a)之前蛋白沉淀。
3. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括在步骤(a)之前纯化。
4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述纯化包括过滤。
5. 根据权利要求3所述的方法,其中所述纯化包括液相色谱法。
6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述液相色谱法是高压液相色谱法(HPLC)。
7. 根据权利要求1所述的方法,进一步包括检测内标的量。
8. 根据权利要求7所述的方法,其中所述内标是氘代的诺吲哚昔芬。
9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述电离是通过大气压化学电离(APCI)。
10. 根据权利要求1所述的方法,其中所述电离以正离子模式。
11. 根据权利要求1所述的方法,其中所述样品是血清样品。
12. 根据权利要求1所述的方法,其中所述质谱法是串联质谱法。
13. 一种用于在单一质谱法测定中确定人样品中他莫昔芬及其代谢物的量的方法,其包括:
 - (a) 电离所述他莫昔芬及代谢物以产生由质谱法可检测的一种或多种离子,其中所述他莫昔芬代谢物包括诺吲哚昔芬;
 - (b) 通过质谱法检测来自步骤(a)的所述一种或多种离子的量;其中检测的所述一种或多种离子的量与所述样品中他莫昔芬和代谢物的每种的量相关联,其中所述方法具有小于或等于5ng/mL的诺吲哚昔芬的定量限。
14. 根据权利要求13所述的方法,进一步包括在步骤(a)之前蛋白沉淀。
15. 根据权利要求13所述的方法,进一步包括在步骤(a)之前纯化。
16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述纯化包括过滤。
17. 根据权利要求15所述的方法,其中所述纯化包括液相色谱法。
18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述液相色谱法是高压液相色谱法(HPLC)。
19. 根据权利要求13所述的方法,进一步包括检测内标的量。
20. 根据权利要求19所述的方法,其中所述内标是氘代的内标。
21. 根据权利要求13所述的方法,其中所述电离是通过大气压化学电离(APCI)。
22. 根据权利要求13所述的方法,其中所述电离以正离子模式。
23. 根据权利要求13所述的方法,其中所述样品是血清样品。
24. 根据权利要求13所述的方法,其中所述质谱法是串联质谱法。
25. 根据权利要求13所述的方法,其中所述代谢物包括吲哚昔芬或N-去甲基-4-羟基他莫昔芬。
26. 根据权利要求13所述的方法,其中所述代谢物包括4'-羟基他莫昔芬。
27. 根据权利要求13所述的方法,其中所述代谢物包括4-羟基他莫昔芬。
28. 根据权利要求13所述的方法,其中所述代谢物包括N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬。

29. 根据权利要求13所述的方法,其中所述代谢物包括N-去甲基他莫昔芬。
30. 根据权利要求13所述的方法,其中所述代谢物包括诺吲哚昔芬、吲哚昔芬、4'-羟基他莫昔芬、4-羟基他莫昔芬、N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬和N-去甲基-4-羟基他莫昔芬。

通过质谱法定量他莫昔芬及其代谢物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2014年5月12日提交的美国临时申请号61/992,214的权益，其通过引用以其全部并入本文。

背景技术

[0003] 简单地提供下面的发明背景的描述，作为理解本发明的辅助，并且不承认其描述本发明或构成本发明的现有技术。

[0004] 他莫昔芬是初级处理之后激素受体阳性乳腺癌患者的处理标准品。五至十年的他莫昔芬治疗降低了这些患者中的复发和死亡的风险。可是，频繁地由于药物的令人不愉快的副作用，许多患者没有完成他们的全疗程。

[0005] 他莫昔芬是前体药物，其被转化为全效果的高活性的吲哚昔芬(Endoxifen)。他莫昔芬至吲哚昔芬的转化是通过依赖于遗传变异——诸如在CYP2D6(2D6)中的遗传变异——的代谢途径。虽然已经促进2D6基因型分型来预测对他莫昔芬的响应和毒性，但是对个体水平的直接关联性是有争议的。

[0006] 需要有效的预测对他莫昔芬的响应的方法。

发明内容

[0007] 本发明提供了用于通过质谱法——包括串联质谱法——定量样品中他莫昔芬及其代谢物的方法。

[0008] 在一个方面，提供了用于通过质谱法确定样品中诺吲哚昔芬(norendoxifen)的量的方法，包括(a)电离所述诺吲哚昔芬以产生通过质谱法可检测的一种或多种诺吲哚昔芬离子；(b)通过质谱法检测来自步骤的诺吲哚昔芬离子(一种或多种)的量；其中检测的离子(一种或多种)的量与所述样品中诺吲哚昔芬的量相关。

[0009] 在一个方面，提供了用于在单一质谱法测定中确定他莫昔芬及其代谢物的量的方法，包括(a)电离所述他莫昔芬和代谢物以产生通过质谱法可检测的一种或多种离子；(b)通过质谱法检测来自步骤的离子(一种或多种)的量；其中检测的离子(一种或多种)的量与所述样品中他莫昔芬和代谢物的每种的量相关。

[0010] 在一些实施方式中，所述代谢物包括诺吲哚昔芬。在一些实施方式中，所述代谢物包括吲哚昔芬或N-去甲基(Desmethyl)-4-羟基他莫昔芬。在一些实施方式中，所述代谢物包括4'-羟基他莫昔芬。在一些实施方式中，所述代谢物包括4-羟基他莫昔芬。在一些实施方式中，所述代谢物包括N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬。在一些实施方式中，所述代谢物包括选自诺吲哚昔芬、吲哚昔芬、4'-羟基他莫昔芬、4-羟基他莫昔芬、N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬和N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬的代谢物。在一些实施方式中，所述代谢物包括诺吲哚昔芬、吲哚昔芬、4'-羟基他莫昔芬、4-羟基他莫昔芬、N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬和N-去甲基他莫昔芬的任意组合。在一些实施方式中，所述代谢物包括诺吲哚昔芬、吲哚昔芬、4'-羟基他莫昔芬、4-羟基他莫昔芬、N-

去甲基-4'-羟基他莫昔芬和N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬。在一些实施方式中，所述代谢物包括诺吲哚昔芬、吲哚昔芬、4'-羟基他莫昔芬、4-羟基他莫昔芬、N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬和N-去甲基他莫昔芬的任意组合。

[0011] 在一个方面，本文中提供的方法包括蛋白沉淀。在一些实施方式中，本文中提供的方法包括纯化。在一些实施方式中，所述纯化包括过滤。在一些实施方式中，所述纯化包括液相色谱法。在一些实施方式中，所述液相色谱法是高压液相色谱法 (HPLC)。

[0012] 在一些实施方式中，本文中提供的方法包括检测内标的量。在一些实施方式中，所述内标是氘代的诺吲哚昔芬。

[0013] 在一些实施方式中，电离是通过大气压化学电离 (APCI)。在一些实施方式中，所述电离是以正离子模式。

[0014] 在一些实施方式中，电离是通过电喷雾电离 (ESI)。在一些实施方式中，所述电离是以正离子模式。

[0015] 在一些实施方式中，所述样品是血清样品。

[0016] 在一些实施方式中，质谱法是串联质谱法。

[0017] 在一个方面，本文中提供了用于通过确定他莫昔芬或一种或多种他莫昔芬代谢物的量来预测患者中他莫昔芬响应的方法。在一些实施方式中，高数量的一种或多种他莫昔芬或他莫昔芬代谢物指示对患者中他莫昔芬的正响应。在一些实施方式中，所述代谢物包括诺吲哚昔芬。在一些实施方式中，所述代谢物包括吲哚昔芬或N-去甲基-4-羟基他莫昔芬。在一些实施方式中，所述代谢物包括4'-羟基他莫昔芬。在一些实施方式中，所述代谢物包括N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬。在一些实施方式中，所述代谢物包括N-去甲基他莫昔芬。在一些实施方式中，所述代谢物包括诺吲哚昔芬、吲哚昔芬、4'-羟基他莫昔芬、4-羟基他莫昔芬、N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬和N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬。

[0018] 在一些实施方式中，本文中提供的方法具有通过定量限 (limit of quantification) (LQ) 测量的灵敏度。在一些实施方式中，定量他莫昔芬的方法具有小于或等于5ng/mL的定量限。在一些实施方式中，定量他莫昔芬的方法具有小于或等于4ng/mL的定量限。在一些实施方式中，定量他莫昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的定量限。在一些实施方式中，定量他莫昔芬的方法具有小于或等于2ng/mL的定量限。在一些实施方式中，定量他莫昔芬的方法具有小于或等于1.5ng/mL的定量限。

[0019] 在一些实施方式中，定量N-去甲基他莫昔芬的方法具有小于或等于5ng/mL的定量限。在一些实施方式中，定量N-去甲基他莫昔芬的方法具有小于或等于4ng/mL的定量限。在一些实施方式中，定量N-去甲基他莫昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的定量限。在一些实施方式中，定量N-去甲基他莫昔芬的方法具有小于或等于2ng/mL的定量限。在一些实施方式中，定量N-去甲基他莫昔芬的方法具有小于或等于1.5ng/mL的定量限。

[0020] 在一些实施方式中，定量4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于5ng/mL的定量限。在一些实施方式中，定量4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于4ng/mL的定量限。在一些实施方式中，定量4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的定量限。在一些实

一些实施方式中，定量诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于4ng/mL的定量限。在一些实施方式中，定量诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的定量限。在一些实施方式中，定量诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的定量限。在一些实施方式中，定量诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于2ng/mL的定量限。在一些实施方式中，定量诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于1.5ng/mL的定量限。在一些实施方式中，定量诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于1.2ng/mL的定量限。在一些实施方式中，定量诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于1ng/mL的定量限。在一些实施方式中，定量诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于0.5ng/mL的定量限。

[0025] 在一些实施方式中，本文中提供的方法具有通过检出限 (LOD) 测量的灵敏度。在一些实施方式中，检测他莫昔芬的方法具有小于或等于5ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测他莫昔芬的方法具有小于或等于4ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测他莫昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测他莫昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测他莫昔芬的方法具有小于或等于2ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测他莫昔芬的方法具有小于或等于1.5ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测他莫昔芬的方法具有小于或等于1ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测他莫昔芬的方法具有小于或等于0.6ng/mL的检出限。

[0026] 在一些实施方式中，检测N-去甲基他莫昔芬的方法具有小于或等于5ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基他莫昔芬的方法具有小于或等于4ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基他莫昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基他莫昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基他莫昔芬的方法具有小于或等于2ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基他莫昔芬的方法具有小于或等于1.5ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基他莫昔芬的方法具有小于或等于1ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基他莫昔芬的方法具有小于或等于0.6ng/mL的检出限。

[0027] 在一些实施方式中，检测4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于5ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于4ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于2ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于1.5ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于1ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于0.5ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于0.4ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于0.2ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于0.1ng/mL的检出限。

[0028] 在一些实施方式中，检测4-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于5ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测4-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于4ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测4-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测4-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测4-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于2ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测4-

羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于1.5ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测4-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于1ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测4-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于0.5ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测4-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于0.4ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测4-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于0.2ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测4-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于0.1ng/mL的检出限。

[0029] 在一些实施方式中，检测N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬)的方法具有小于或等于5ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬)的方法具有小于或等于4ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬)的方法具有小于或等于3ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬)的方法具有小于或等于3ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬)的方法具有小于或等于2ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬)的方法具有小于或等于1.5ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬)的方法具有小于或等于1ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬)的方法具有小于或等于0.5ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬)的方法具有小于或等于0.4ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬)的方法具有小于或等于0.2ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬)的方法具有小于或等于0.15ng/mL的检出限。

[0030] 在一些实施方式中，检测N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于5ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于4ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于2ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于1.5ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于1ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于0.5ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于0.4ng/mL的检出限。

[0031] 在一些实施方式中，检测诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于5ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于4ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于2ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于1.5ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于1.2ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于1ng/mL的检出限。在一些实施方式中，检测诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于0.5ng/mL的检出限。

[0032] 如本文中所使用，术语“纯化(purification、purifying)”不是指从样品移除除了

感兴趣的分析物(一种或多种)之外的所有材料。而是,纯化指的是相对于样品的一种或多种其他成分富集感兴趣的一种或多种分析物的量的过程。如本文中所使用,纯化不需要使分析物与所有其他成分分离。在优选实施方式中,纯化步骤或过程可以被用于移除一种或多种干扰物质,如,一种或多种将干扰方法中使用的仪器的操作的物质或可能干扰通过质谱法检测分析物离子的物质。

[0033] 如本文中所使用,关于定量测量——不包括离子质量的测量——的术语“大约”指的是指示的值±10%。

[0034] 如本文中所使用,术语“基本上所有”指的是大于50%、更优选地大于60%、更优选地大于70%、更优选地大于80%和更优选地大于90%的任意比例。

[0035] 如本文中所使用,术语“样品”指的是可以包含感兴趣的分析物的任何样品。如本文中所使用,术语“体液或组织”意思是可以说从个体的身体分离的任意流体或组织。例如,“体液或组织”可以包括血液、血浆、血清、胆汁、唾液、尿、眼泪、汗等。如果待分析固体组织,那么其可以被加工以释放可以包含组织中存在的任意分析物的液体部分。然后可以使液体部分经历本文中描述的方法。

[0036] 如本文中所使用,术语“分选(size separation)技术”意思是基于分子量和形状的任意一种或多种使至少一种种类与测试样品分离的任何技术(物理的或化学的)。这样的技术的实例包括但不限于过滤、色谱法和质谱法的某些方面。

[0037] 如本文中所使用,术语“色谱法”指的是这样的方法,其中由于化学个体围绕、越过和/或通过固定的液相或固相流动时它们的差别分配,将由液体或气体运载的化学混合物分离为成分。

[0038] 如本文中所使用,术语“液相色谱法”或“LC”意思是当流体均匀地浸透通过细分物质的柱或通过毛细流道时,选择性缓聚流体溶液的一种或多种成分的方法。缓聚源于当体相流体(bulk fluid)(即,流动相)相对于固定相(一种或多种)移动时,混合物在一种或多种固定相和该流体之间的分配。“液相色谱法”包括反相液相色谱法(RPLC)、高效液相色谱法(HPLC)和高端流液相色谱法(HTLC)。

[0039] 如本文中所使用,术语“高效液相色谱法”或“HPLC”指的是通过在压力下迫使流动相通过固定相——通常是致密地填充柱——来增加分离程度的液相色谱法。

[0040] 如本文中所使用,术语“质谱法”或“MS”指的是通过它们的质量鉴定化合物的分析技术。MS指的是基于它们的m/z来过滤、检测和测量离子的方法。MS技术一般地包括(1)电离化合物以形成带电的种类(如,离子);和(2)检测离子的分子量并计算它们的m/z。化合物可以通过任何适合的手段电离和检测。“质谱仪”一般地包括电离源和离子检测器。通常地,一种或多种感兴趣的分子被电离,并且随后离子被引入质谱仪器,在这里由于磁场和电场的组合,离子沿着空间中依赖于质量(“m”)和电荷(“z”)的路径前进。参见如,名称为“Mass Spectrometry From Surfaces”的美国专利序号6,204,500;名称为“Methods and Apparatus for Tandem Mass Spectrometry”的6,107,623;名称为“DNA Diagnostics Based On Mass Spectrometry”的6,268,144;名称为“Surface-Enhanced Photolabile Attachment And Release For Desorption And Detection Of Analytes”的6,124,137;Wright等人,Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2:264-76(1999);和Merchant和Weinberger,Electrophoresis 21:1164-67(2000)。

[0041] 如本文中所使用,术语“以正离子模式操作”指的是检测正离子的那些质谱方法。类似地,术语“以负离子模式操作”指的是检测负离子的那些质谱方法。

[0042] 如本文中所使用,术语“电离(ionization、ionizing)”指的是产生具有等于一个或多个电子单位的净电荷的分析物离子的方法。正离子是具有一个或多个电子单位的净正电荷的那些离子。负离子是具有一个或多个电子单位的净负电荷的那些离子。

[0043] 如本文中所使用,术语“电子电离”或“EI”指的是其中气态或蒸汽相的感兴趣的分析物与电子的流相互作用的方法。电子与分析物的撞击产生分析物离子,然后可以使其经历质谱法技术。

[0044] 如本文中所使用,术语“化学电离”或“CI”指的是其中使反应物气体(如氨)经历电子撞击,并通过反应物气体离子与分析物分子的相互作用形成分析物离子的方法。

[0045] 如本文中所使用,术语“快原子轰击”或“FAB”指的是其中高能原子束(通常为Xe或Ar)撞击非易挥发的样品,解吸并电离样品中包含的分子的方法。测试样品被溶解在粘性液体基质中,诸如甘油、硫代甘油、间硝基苄醇、18-冠-6冠醚、2-硝苯基辛基醚、环丁砜、二乙醇胺和三乙醇胺。对于化合物或样品的合适的基质的选择是经验方法。

[0046] 如本文中所使用,术语“基质辅助激光解吸电离”或“MALDI”指的是其中将非易挥发性样品暴露至激光照射的方法,其通过各种电离途径解吸并电离样品中的分析物,所述电离途径包括光致电离、质子化、脱质子化和簇衰变(cluster decay)。对于MALDI,使样品与能量吸收基质混合,其促进分析物分子的解吸。

[0047] 如本文中所使用,术语“表面增强激光解吸电离”或“SELDI”指的是其中将非易挥发性样品暴露至激光照射的另一种方法,其通过各种电离途径解吸并电离样品中的分析物,所述电离途径包括光致电离、质子化、脱质子化和簇衰变。对于SELDI,样品通常被结合至优先地保留一种或多种感兴趣的分析物的表面。如在MALDI中一样,该方法也可以采用能量吸收材料来促进电离。

[0048] 如本文中所使用,术语“电喷雾电离”或“ESI”指的是其中使溶液沿毛细管的短长度穿过至施加高正电势或负电势的该毛细管的末端的方法。到达管的末端的溶液在溶剂蒸汽中被汽化(雾化)为溶液的非常小的液滴的射流或喷雾。该液滴的雾流动通过蒸发室,所述蒸发室被微微加热以防止凝结并蒸发溶剂。随着液滴变小,表面电荷密度增加,直到相同电荷之间的自然斥力使得离子以及中性分子被释放的时间。

[0049] 如本文中所使用,术语“大气压化学电离”或“APCI”指的是类似于ESI的质谱方法;然而,APCI通过在大气压下等离子体内发生的离子-分子反应产生离子。通过在喷雾毛细管和反电极之间放电保持等离子体。通常通过使用一组差别泵送的撇取器站(differentially pumped skimmer stages)将离子提取入质量分析仪。干燥和预加热的N₂气的逆流可以被用于提高溶剂的移除。对于分析较少极性的种类,APCI中的气相电离可以比ESI更有效。

[0050] 如本文中所使用,术语“大气压光致电离”或“APPI”指的是质谱法的如此形式,其中分子M的光致电离的机制是光子吸附和电子喷射以形成分子M⁺。因为光子能量通常刚刚在电离势以上,所以分子离子较不易于离解。在许多情况中,分析样品而不需要色谱法是可能的,因此节约显著的时间和费用。在水蒸气或质子溶剂存在的情况下,分子离子可以提取H以形成MH⁺。如果M具有高质子亲和力,这倾向于发生。因为M⁺和MH⁺的和是恒定的,因此这

不影响定量准确度。在质子溶剂中的药物化合物通常观察为MH⁺,而非极性化合物诸如萘或睾酮通常形成M⁺。Robb,D.B., Covey,T.R.和Bruins,A.P.(2000):参见如,Robb等人,Atmospheric pressure photoionization:An ionization method for liquid chromatography-mass spectrometry.Anal.Chem.72(15):3653-3659。

[0051] 如本文中所使用,术语“电感耦合等离子体”或“ICP”指的是其中在足够高以原子化和电离大部分元素的温度下使样品与部分电离的气体相互作用的方法。

[0052] 如本文中所使用,术语“场解吸”指的是其中将非易挥发性测试样品放置在电离表面并使用强电场产生分析物离子的方法。

[0053] 如本文中所使用,术语“解吸”指的是从表面移除分析物和/或分析物进入气态相。

[0054] 如本文中所使用,术语“定量限”或“LOQ”指的是测量变为定量有意义的点。在该LOQ下的分析物响应是可鉴定的、不连续的且可重现的,具有20%的精度和80%至120%的准确度。

[0055] 在本文中公开的方法的某些优选实施方式中,以正离子模式执行质谱法。在本文中公开的方法的某些特别优选实施方式中,使用ESI执行质谱法。

[0056] 在其他优选实施方式中,在样品中提供单独可检测的内标。

[0057] 在一个实施方式中,方法包括LC与质谱法的组合。在另一优选实施方式中,质谱法是串联质谱法(MS/MS)。

[0058] 上面描述的本发明的发明内容是非限制性的,并且通过下面本发明的详细描述,以及通过权利要求,本发明的其他特征和优势将变得明显。

具体实施方式

[0059] 描述了用于定量测量患者样品中他莫昔芬和/或其代谢物的方法。该定量测量是通过使用LC-MS/MS技术实现的。在使用LC-MS/MS之前,可以通过下面的技术或其任意部分制备样品。样品中他莫昔芬和/或其代谢物的第一纯化可以通过使用蛋白纯化、过滤或色谱法进行。

[0060] 可以利用任何适合的分选技术,但是在随后的实施例中,第一和第二分选技术都是通过分子量截止过滤器(molecular weight cut-off filter)的过滤。如在随后的实施例中所讨论的,选择具有合适分子量截止的分子量截止过滤器,使得相同的过滤器可以被用于第一分选和第二分选两者也是可能的。

[0061] 可以单独或其他纯化方法组合利用LC,更优选地利用HPLC,以纯化选择的分析物。该纯化与MS/MS组合,由此提供用于定量测试样品中选择的分析物的测定系统。然后,使用样品中选择的分析物的量来确定原始测试样品中他莫昔芬的量。本文中提供的定量方法具有增强的特异性并且较少经历方法学问题(诸如抗体干扰)。

[0062] 适合的样品可以包括任何测试样品,其可以包含感兴趣的分析物。在一些优选实施方式中,样品是生物样品;即,从任何生物来源诸如动物、细胞培养、器官培养等获得的样品。在某些优选实施方式中,从哺乳动物诸如狗、猫、马等,获得样品。特别优选的哺乳动物是灵长类动物,最优选地是人。特别优选的样品包括血液、血浆、血清、尿、唾液、眼泪、脑脊液或其他体液或组织样品。例如,这样的样品可以由患者获得;即,在用于诊断、预后或治疗疾病或病状的临床装置中展示自身的有生命的人。测试样品优选地获得自患者,例如,血清

或血浆。

[0063] 用于质谱法的样品制备

[0064] 可以处理或纯化样品以获得适合于通过质谱法分析的制品。这样的纯化将通常包括色谱法,诸如液相色谱法,并且常常还可以包括在色谱法之前执行的额外的纯化过程。取决于样品的类型或色谱法的类型,可以出于该目的使用各种过程。实例包括过滤、离心、其组合等。

[0065] 对于色谱法,过滤是制备测试样品,尤其是生物测试样品,诸如血清或血浆的一种优选方法。通过过滤测试样品通过分子量截止过滤器以使具有高于过滤器截止的分子量的种类与具有低于过滤器截止的分子量的种类分离来进行这样的过滤。在完成(或接近完成)过滤之后保留在过滤器上的测试样品基本上不含具有低于过滤器截止的分子量的潜在干扰种类。

[0066] 已经描述了各种方法,包括在质谱法分析之前使用HPLC进行样品净化。参见如Taylor等人, Therapeutic Drug Monitoring 22:608-12 (2000) (人工沉淀血液样品,随后人工C18固相提取,注入HPLC用于在C18分析柱上进行色谱法,和MS/MS分析); 和Salm等人, Clin. Therapeutics 22Sup1.B:B71-B85 (2000) (人工沉淀血液样品,随后人工C18固相提取,注入HPLC用于在C18分析柱上进行色谱法,和MS/MS分析)。本领域技术人员可以选择适合用于方法中的HPLC仪器和柱。色谱柱通常包括介质(即,填充材料)以促进化学部分的分离(即,分级分离)。介质可以包括微小颗粒。颗粒包括与各种化学部分相互作用的结合表面以促进化学部分的分离。一种适合的结合表面是疏水性结合表面,诸如烷基结合表面。烷基结合表面可以包括C-4、C-8或C-18结合烷基基团,优选地C-8结合基团。色谱柱包括用于接收样品的入口端口和用于排出流出液的出口端口,所述流出液包括分级分离的样品。

[0067] 在某些实施方式中,可以通过在如此条件下将样品施加至柱纯化分析物:其中感兴趣的分析物通过柱填充材料被可逆地保留,而一种或多种其他材料不被保留。在这些实施方式,可以采用感兴趣的分析物被柱保留的第一流动相条件,和一旦非保留的材料被清洗通过,可以随后采用第二流动相以将保留的材料从柱上移除。可选地,可以通过在如此流动相条件下将样品施加至柱来纯化分析物:其中以与一种或多种其他材料相比不同的速率洗脱感兴趣的分析物。这样的过程可以相对于样品的一种或多种其他成分富集一种或多种感兴趣的分析物的量。

[0068] 在一个实施方式中,将待分析的样品在入口端口处施加至柱,利用溶剂或溶剂混合物洗脱,并在出口端口处排出。可以选择不同的溶剂模型用于洗脱感兴趣的分析物。例如,可以使用梯度模式、等度模式(isocratic mode)或多型(即混合)模式来执行液相色谱法。在优选实施方式中,在具有C8固相的分析型HPLC系统上,使用HPLC级超纯水中0.2%甲酸和100%甲醇中0.2%甲酸作为流动相来执行HPLC。

[0069] 众多柱填充可用于样品的色谱分离,并且合适的分离方案的选择是经验方法,其依赖于样品特性、感兴趣的分析物、干扰物质的存在以及它们的特性等。市售的HPLC柱包括但不限于极性柱、离子交换(阳离子和阴离子两者)柱、疏水作用柱、苯基柱、C-2柱、C-8柱、C-18柱、和多孔聚合物上的极性涂层柱(polar coating on porous polymer columns)。

[0070] 在一个实施方式中,HPLC柱具有C8固相,其具有5μm(标称)的中位数粒径和100 Å的中位数粒子孔径大小。在优选实施方式中,柱尺寸为1.0mm ID x 50mm长度(Phenomenex

Corp.Luna 5 μ C8 (2) 100 Å New Column 50x 1.0mm, Phenomenex 目录号 00B-4249-A0 或等效物)。

[0071] 在色谱法期间,材料的分离通过多个变量实现,诸如洗脱剂(也称为“流动相”)的选择、梯度洗脱和梯度条件的选择、温度等。

[0072] 通过质谱法检测和定量

[0073] 在各种实施方式中,可以通过本领域技术人员已知的任何方法电离分析物。使用质谱仪执行质谱法,所述质谱仪包括离子源,用于电离分级分离的样品并产生用于进一步分析的带电的分子。在各种MS技术中使用的电离源包括但不限于电子电离、化学电离、电喷雾电离(ESI)、光子电离、大气压化学电离(APCI)、光致电离、大气压光致电离(APPI)、快原子轰击(FAB)/液体二次电离(LSIMS)、基质辅助激光解吸电离(MALDI)、场电离、场解吸、热喷雾/等离子体喷雾(thermospray/plasmaspray)电离、表面增强激光解吸电离(SELDI)、电感耦合等离子体(ICP)和粒子束电离。技术人员将理解可以基于待测量的分析物、样品的类型、检测器的类型、正模式对负模式的选择等确定电离方法的选择。

[0074] 在优选实施方式中,通过电喷雾电离(ESI)来电离分析物,产生分析物先驱离子。在相关优选实施方式中,分析物先驱离子处于气态并且惰性碰撞气体是氩气。

[0075] 在样品已经被电离之后,可以分析由此产生的带正电的离子以确定m/z。用于确定m/z的适合的分析仪包括四极分析仪、离子捕获分析仪和飞行时间分析仪。可以使用若干检测模式之一来检测离子。例如,可以使用选择性离子监测模式(SIM)检测仅选择的离子,或可选地,可以使用扫描模式例如多反应监测(MRM)或选择的反应监测(SRM)检测多种离子。在优选实施方式中,使用SRM检测离子。

[0076] 优选地,使用四极仪器确定m/z。在“四极”或“四极离子捕获”仪器中,在振荡射频场中的离子经历与施加至电极之间的DC电势、RF信号的振幅和m/z成比例的力。可以选择电压和振幅,以便仅具有特定m/z的离子沿四极的长度行进,而所有其他离子被偏转。因此,对于注射入仪器的离子,四极仪器可以既作为“质量过滤器”又作为“质量检测器”。

[0077] 通过采用“串联质谱法”或“MS/MS”,可以增强MS技术的分辨率。在该技术中,可以在MS仪器中过滤由感兴趣的分子产生的先驱离子(也称作母离子),和随后碎裂先驱离子以得到一种或多种碎片离子(也称作子离子或产物离子),其然后在第二MS过程中分析。通过先驱离子的仔细选择,仅通过某些分析物产生的离子被送至破碎室,在那里与惰性气体的原子的碰撞产生碎片离子。因为在给定组的电离/破碎条件下先驱离子和碎片离子两者以可再现的方式产生,所以MS/MS技术可以提供非常强有力地分析工具。例如,过滤/破碎的组合可以被用于消除干扰物质,并且可以特别可用于复杂样品,诸如生物样品。

[0078] 另外,在技术的最近进展中,诸如基质辅助激光解吸电离耦联飞行时间分析仪(“MALDI-TOF”)允许在非常短的离子脉冲中分析毫微微摩尔水平下的分析物。组合飞行时间分析仪和串联MS的质谱仪对技术人员是已知的。另外,可以在称为“MS/MS”的方法中组合多重质谱法步骤。可以采用各种其他组合,诸如MS/MS/TOF、MALDI/MS/MS/TOF或SELDI/MS/MS/TOF质谱法。

[0079] 质谱仪通常给使用者提供离子扫描;即,在给定范围(如,400至1600amu)内具有具体m/z的每个离子的相对丰度。分析物测定的结果——即质谱,可以通过本领域内已知的众多方法与原始样品中分析物的量相关联。例如,假定仔细控制取样和分析参数,给定离子的

相对丰度可以比对将那个相对丰度转化为原始分子的绝对量的表。可选地，分子标准品可以与样品一起运行，并基于从那些标准品产生的离子构建标准曲线。使用这样的标准曲线，可以将给定离子的相对丰度转化为原始分子的绝对量。在某些优选实施方式中，内标被用于产生标准曲线，用于计算他莫昔芬的量。产生和使用这样的标准曲线的方法在本领域内是已知的并且普通技术人员能够选择合适的内标。用于使离子的量与原始分子的量相关联的众多其他方法对本领域技术人员将是已知的。

[0080] 可以使用自动化机器执行方法的一个或多个步骤。在某些实施方式中，在线执行一个或多个纯化步骤，和更优选地，可以以在线方式执行所有LC纯化和质谱法步骤。

[0081] 在某些实施方式中，技术诸如MS/MS被用于分离先驱离子，用于进一步破碎。在这些实施方式中，碰撞活化离解(CAD)可以被用于产生碎片离子，用于进一步检测。在CAD中，先驱离子通过与惰性气体碰撞获得能量，并通过被称为“单分子分解”的方法随后破碎。充足的能量必须被沉积在先驱离子中，以致离子内的某些键可以由于增加的振动能而断裂。在可选的实施方式中，电子转移离解(ETD)可以被用于产生碎片离子。在ETD中，自由基负离子被用于将电子转移至带多电荷的肽或蛋白阳离子，导致沿肽主链的随机切割。

[0082] 在特别优选实施方式中，如下使用LC-MS/MS检测和/或定量分析物。使如上所述制备的富集分析物的样品经历LC。来自色谱柱的液体溶剂的流进入LC-MS/MS分析仪的加热的雾化器接口，并在接口的加热管中将溶剂/分析物混合物转化为蒸汽。包含在雾化溶剂中的分析物通过接口的电晕放电针被电离，所述接口的电晕放电针向雾化的溶剂/分析物混合物施加大电压。离子穿过仪器的孔口并进入第一四极。四极1和3(Q1和Q3)是质量过滤器，允许基于离子的m/z来选择离子(即，“先驱”离子和“碎片”离子)。四极2(Q2)是碰撞单元(cell)，在此离子被破碎。Q1选择先驱离子的具有m/z的离子。使选择的先驱离子进入碰撞室(Q2)，而具有任何其他m/z的离子与Q1的侧面碰撞并被消除。进入Q2的先驱离子可以通过与中性氩气分子碰撞利用碰撞活化离解被破碎。可选地，如果进入Q2的先驱离子是带多电荷的阳离子，那么它们可以利用电子转移离解(ETD)被破碎。使产生的碎片离子进入Q3，在此收集选择的碎片离子而消除其他离子。

[0083] 使用本领域已知的标准方法，普通技术人员能够鉴定可以被用于在Q3中选择的具体先驱离子的一种或多种碎片离子。特定的碎片离子是将不由具有类似分子结构的其它分子以显著的量形成的碎片离子。相反，非特定的碎片是由除期望的分析物外的分子形成的碎片离子。适合的特定碎片离子可以通过测试各种分子标准品来鉴定以确定由选择的分析物形成的碎片离子是否也由具有类似结构或特征的其他分子形成。优选地，鉴定至少一种碎片离子，其对于具有与分析物的m/z对应的m/z的离子是特定的。

[0084] 当离子与检测器碰撞时，它们产生电子的脉冲，其被转化为数字信号。获取的数据被中继至计算机，该计算机标绘每单位时间的离子计数。测量对应于具体离子的峰下的面积，或这样的峰的振幅，并且使面积或振幅与感兴趣的分析物的量相关联。在某些实施方式中，测量碎片离子(一种或多种)和/或先驱离子的曲线下的面积或峰的振幅以确定具有m/z的分析物的量。如上所述，基于分子内标的一种或多种离子的峰，使用校准标准曲线将给定离子的相对丰度转化为原始分析物的绝对量。然后，可以将由LC-MS/MS检测的分析物的绝对量转化为在原始测试样品中存在的分析物的绝对量。

[0085] 在一些实施方式中，本文中提供的方法具有通过定量限(LOQ)测量的灵敏度。在一

或等于1ng/mL的定量限。在一些实施方式中,定量N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬)的方法具有小于或等于0.5ng/mL的定量限。在一些实施方式中,定量N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬)的方法具有小于或等于0.4ng/mL的定量限。

[0090] 在一些实施方式中,定量N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于5ng/mL的定量限。在一些实施方式中,定量N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于4ng/mL的定量限。在一些实施方式中,定量N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的定量限。在一些实施方式中,定量N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于2ng/mL的定量限。在一些实施方式中,定量N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于1.5ng/mL的定量限。在一些实施方式中,定量N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于1ng/mL的定量限。在一些实施方式中,定量N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于0.5ng/mL的定量限。在一些实施方式中,定量N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于0.4ng/mL的定量限。

[0091] 在一些实施方式中,定量诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于5ng/mL的定量限。在一些实施方式中,定量诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于4ng/mL的定量限。在一些实施方式中,定量诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的定量限。在一些实施方式中,定量诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于2ng/mL的定量限。在一些实施方式中,定量诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于1.5ng/mL的定量限。在一些实施方式中,定量诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于1.2ng/mL的定量限。在一些实施方式中,定量诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于1ng/mL的定量限。在一些实施方式中,定量诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于0.5ng/mL的定量限。

[0092] 在一些实施方式中,本文中提供的方法具有通过检出限(LOD)测量的灵敏度。在一些实施方式中,检测他莫昔芬的方法具有小于或等于5ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测他莫昔芬的方法具有小于或等于4ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测他莫昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测他莫昔芬的方法具有小于或等于2ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测他莫昔芬的方法具有小于或等于1.5ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测他莫昔芬的方法具有小于或等于1ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测他莫昔芬的方法具有小于或等于0.6ng/mL的检出限。

[0093] 在一些实施方式中,检测N-去甲基他莫昔芬的方法具有小于或等于5ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测N-去甲基他莫昔芬的方法具有小于或等于4ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测N-去甲基他莫昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测N-去甲基他莫昔芬的方法具有小于或等于2ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测N-去甲基他莫昔芬的方法具有小于或等于1.5ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测N-去甲基他莫昔芬的方法具有小于或等于1ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测N-去甲基他莫昔芬的方法具有小于或等于0.6ng/mL的检出限。

[0094] 在一些实施方式中,检测4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于5ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于4ng/mL的检出限。在

有小于或等于2ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于1.5ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于1ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于0.5ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬的方法具有小于或等于0.4ng/mL的检出限。

[0098] 在一些实施方式中,检测诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于5ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于4ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于3ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于2ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于1.5ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于1.2ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于1ng/mL的检出限。在一些实施方式中,检测诺吲哚昔芬的方法具有小于或等于0.5ng/mL的检出限。

[0099] 下面的实施例用以说明本发明。这些实施例决不旨在限制方法的范围。

[0100] 实施例

[0101] 实施例1:他莫昔芬及其代谢物的确定

[0102] 在下面的过程中,从血清提取他莫昔芬及其代谢物。将血清添加至过滤器板,然后与乙腈/IS混合,其后形成沉淀。然后将混合物放置在正压岐管(positive pressure manifold)上,并使有机馏分穿过至收集板。为板加盖,并然后放置在粘结系统(Cohesive system)上,用于注射入MS/MS上。MS以APCI-正模式。基于特有的母体-产物转变(transition)定量。色谱分离具有类似转变的那些分析物。

[0103] 患者准备

[0104]

成分	特殊注释
禁食/特殊饮食	N/A
样本收集和/或定时	N/A
特殊收集过程	N/A
其他	无芳香酶抑制剂

[0105] 样本类型&处理

标准	
类型-优选的	
-其他	血清
可接受的	
收集容器	Red top (无凝胶)
体积- 最佳	0.5 mL – 最佳 0.3 mL – 最小
- 最小	
运输容器&温度	冷冻
稳定性&储存需求	室温: 5 天 冷藏: 7 天 冷冻: 31 天
定时考虑	
不可接受的样本&采取的行动	- 血浆样品 - SST 管中的样品 - 发生溶血的样品, 不可接受的
妥协的物理特性	
其他考虑事项	

[0106]

[0107] 试剂概括

试剂	供应商&目录号	数量
甲酸铵	Sigma, 17843-250G 或验证的等效物	250 克
甲酸	Sigma, F0507-100mL 或验证的等效物	100 mL
乙醇, 纯的(Absolute), 无水, 200 标准酒精度(Proof)	Pharmco-AAPER, 目录号 111000200 或验证的等效物	1 品脱
乙腈, HPLC 级	B&J, 目录号 015-4 或验证的等效物	4 升
生物细胞血清(Biocell Serum)、人血清, 处理的(stripped)和脱脂的(Opticlear)	Biocell Labs, 目录号 1121-00 或验证的等效物	4 升
他莫昔芬	Toronto Research Labs (TRC), 目录号 T006000 或验证的等效物	25 克
盐酸 N-去甲基他莫昔芬	Toronto Research Labs (TRC), 目录号 D293900 或验证的等效物	50 mg
N-去甲基-4-羟基他莫昔芬	Toronto Research Labs (TRC), 目录号 D292043 或验证的等效物	50 mg
N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬	Toronto Research Labs (TRC), 目录号 D292041 或验证的等效物	10 mg
(Z)-4-羟基他莫昔芬	Toronto Research Labs (TRC), 目录号 H954725 或验证的等效物	100 mg
4'-羟基他莫昔芬	Toronto Research Labs (TRC), 目录号 H954730 或验证的等效物	25 mg
(E/Z)-他莫昔芬-d5	Toronto Research Labs (TRC), 目录号 T006007 或验证的等效物	10 mg
N-去甲基他莫昔芬-d5	Toronto Research Labs (TRC), 目录号 D293902 或验证的等效物	10 mg
N-去甲基-4-羟基他莫昔芬-d5	Toronto Research Labs (TRC), 目录号 D292044 或验证的等效物	10 mg
N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬-d3	Toronto Research Labs (TRC), 目录号 D291867 或验证的等效物	10 mg
(Z)-4-羟基他莫昔芬-d5	Toronto Research Labs (TRC), 目录号 H954757 或验证的等效物	25 mg
4'-羟基他莫昔芬-d6	Toronto Research Labs (TRC), 目录号 H954757 或验证的等效物	10 mg

[0108]

- [0109] 使用的校准器/标准品
 [0110] 对于每个分析物使用12点校准。最始地,仅制造一个标准品(Std-12),进行一系列

稀释以产生剩余的标准品。标准品 (#12) 将被从 -70°C 冷冻器移出并解冻。在解冻时，标记十二个 12x75mm 管。

[0111] 向管 12 添加 3.0mL 的 std-12。从该标准品开始，按照下面的表来生成标准曲线。利用每个测定生成标准曲线。将初始标准品放回 -60 至 -90°C 冷冻器。

分析物	目标浓度 (ng/mL)	添加体积 (1 mg/mL)
他莫昔芬	1,250	250 uL
N-去甲基他莫昔芬	1,250	250 uL
N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬 (吲哚昔芬)	300	60 uL
N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬	300	60 uL
4'-羟基他莫昔芬	200	40 uL
4'-羟基他莫昔芬	200	40 uL

[0113] 一旦已经添加这些分析物，利用生物细胞血清 QS 至 200mL。混合，然后等分试样至 15mL 离心管中。标记 (Std-12)，然后将管放入 -60°C 至 -90°C 冷冻器进行储存。稳定持续 1 年。

[0114] 标准品目标浓度

[0115] *注意：所有浓度以

[0116] ng/mL。

标准品号	目标浓度 (他莫昔芬)	目标浓度 (N-去甲基他莫昔芬)	目标浓度 (吲哚昔芬)	目标浓度 (N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬)
12	1250	1250	300	300
11	1000	1000	240	240
10	750	750	180	180
9	500	500	120	120
8	400	400	96	96
7	250	250	60	60
6	100	100	24	24
5	50	50	9	9
4	25	25	6	6
3	10	10	1.8	1.8
2	5	5	0.9	0.9
1	2.5	2.5	0.45	0.45

标准品号	目标浓度 (4'-羟基他莫昔芬)	目标浓度 (4'-羟基他莫昔芬)
12	200	200
11	160	160
10	120	120
9	80	80
8	64	64
7	40	40
6	16	16

[0119]	5	6	6
	4	4	4
	3	1.2	1.2
	2	0.6	0.6
	1	0.3	0.3

[0120] 校准曲线稀释：

标准品号	稀释液 (生物细胞血清- mL)	添加的标准品(mL)	使用的标准品
[0121]	12	0.0	按照需要 (未稀释的)
	11	0.4	1.6
	10	0.4	0.6
	9	1.0	1.0
	8	0.4	0.6
	7	0.8	0.3
	6	0.9	0.1
	5	1.0	1.0
	4	0.8	0.3
	3	0.9	0.1
	2	0.5	0.5
	1	0.9	0.1

[0122] 校准过程

标准	特殊注释
频率	每次测定将建立校准曲线
容许限	曲线拟合相关必须为 0.99 或更大
过程	参考 5.2 小节中稀释表。进行冷冻/解冻研究，并显示了分析物经过 5 个循环是稳定的。一旦使用 Std-12 完成，将其放回 -60°C 至 -90°C 冷冻器。 - 对所有分析物使用二次曲线拟合，除了吲哚昔芬(线性)。设置最初的为忽略，并将称重设置为 1/y。

[0124] 仪器和供应

[0125] 测定平台

[0126] 对于该测定，使用包含下面的模块的热LC/MS/MS系统：

模块
Thermo Quantum Ultra (序列号 022-TQU01376)
Cohesive Aria TLX-4 (序列号 SJCTX457)
LC Quant Software (Xcalibur, Thermo Fisher)
Aria 1.6 Software

Agilent G1312 Binary Pumps
Thermo APCI Source

[0129] 仪器

仪器	供应商	目录号
SPE Positive Pressure Manifold (正压岐管)	SPEWare Corp	
BDS Hypersil C18 , 150x4.6, 5u	Thermo Scientific	P/N 28105-154630
Eppendorf Repeater Pipette (移液管)	Eppendorf/Cardinal Health	P5063-20
Gilson P-200 Pipette (移液管)	Gilson	
Gilson P-1000 Pipette (移液管)	Gilson	
20 mL Scintillation Vials (闪烁瓶) w/white cap (白盖)	Warehouse	Stock Clerk # (仓库管理人员号) 128623VX-
2500 Multi-Tube Vortexer (多管涡旋器)	VWR/SP	

[0130] 供应

供应	供应商	目录号
250 uL Rainen Pipette Tips (吸管端)	Rainen	HR-250
1000 uL Pipette Tips (吸管端)	Rainen	HR-1000
Thermo 96 Deep Well Plates (热 96 深孔板)	Thermo Scientific	P/N 260252
Thermo Pre-Slit Well Cap for 96 Well PP Plate (用于 96 孔 PP 板的热预裂孔盖)	Thermo Scientific	P/N 276011
Sirocco Protein Precipitation Plate (蛋白沉淀板) , 5/pk	Waters Corp	P/N 186002448

[0131] 质谱法

分析物	预期的保留时间(RT)	母离子	产物离子
他莫昔芬	4.93	372.2	72.15
E/Z 他莫昔芬-d5	4.42(E), 4.90(Z)*	377.2	72.18
N-去甲基他莫昔芬	4.65	358.2	58.15
N-去甲基他莫昔芬-d5	4.62	363.2	58.13
4-羟基他莫昔芬	1.68	388.2	72.15
(Z)-4-羟基他莫昔芬-d5	1.64	393.2	72.15
4'-羟基他莫昔芬	2.86	388.2	72.15
4'-羟基他莫昔芬-d6	2.84	394.2	78.18

[0135]	N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬)	1.16	374.2	58.15
	N-去甲基-4-羟基他莫昔芬-d5	1.16	379.24	58.15
	N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬	2.40	374.2	58.15
	N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬-d3	2.38	377.2	61.20

[0136] *Z-型是监测的活性形式。

[0137] 预期值

[0138] 参考范围:

[0139] 他莫昔芬:12.54-233.07ng/mL

[0140] N-去甲基他莫昔芬:2.59-373.96ng/mL

[0141] 4'-羟基他莫昔芬:0.4-6.33ng/mL

[0142] 4-羟基他莫昔芬:0.24-5.05ng/mL

[0143] N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬):0.93-43.19ng/mL

[0144] N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬:1.17-19.95ng/mL

[0145] 分析测量范围(AMR)

[0146] 他莫昔芬:1.47-1500ng/mL

[0147] N-去甲基他莫昔芬:1.47-1500ng/mL

[0148] 4'-羟基他莫昔芬:0.2-200ng/mL

[0149] 4-羟基他莫昔芬:0.2-200ng/mL

[0150] N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬):0.39-400ng/mL

[0151] N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬:0.39-400ng/mL

[0152] 精度:使用低、中和高对照执行测定间(测定的范围)和测定内(1天)精度研究。所有分析物显示了在验证的范围内<12%CV。

[0153] 干扰物质:轻度或中度黄疸和脂血样品是可接受的。由于溶血的样品将在样品制备期间堵塞过滤器,所以它们是不可接受的。严重溶血、黄疸和脂血样品是不可接受的。

[0154] 临床灵敏度(LQ):

[0155] 他莫昔芬:1.47ng/mL

[0156] N-去甲基他莫昔芬:1.46ng/mL

[0157] 4'-羟基他莫昔芬:0.2ng/mL

[0158] 4-羟基他莫昔芬:0.2ng/mL

[0159] N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬):0.39ng/mL

[0160] N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬:0.39ng/mL

[0161] 实施例2:他莫昔芬及其代谢物测定的验证

[0162] 该报告包含通过LC/MS/MS对他莫昔芬及其5个主相I代谢物的验证的详细概括。该测定是实验室开发的测试。

[0163] 方法学:从血清提取他莫昔芬及其五个主相I代谢物(N-去甲基他莫昔芬、N-去甲基-4-羟基他莫昔芬、N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬、4-羟基他莫昔芬和4'-羟基他莫昔芬)。提取物是蛋白沉淀,随后过滤。然后通过LC/MS/MS执行分析和定量。

[0164] 试剂盒或试剂

试剂	供应商&目录号
甲酸铵	Sigma, 17843-250G
甲酸	Sigma, F0507-100mL
乙醇, 纯的, 无水, 200 标准酒精度	Pharmco-AAPER, 目录号 111000200
乙腈, HPLC 级	B&J, 目录号 015-4
生物细胞血清, 人血清, 处理的和脱脂的 (Opticlear)	Biocell Labs, 目录号 1121-00
他莫昔芬	Toronto Research Labs (TRC), 目 录号 T006000
盐酸 N-去甲基他莫昔芬	Toronto Research Labs (TRC), 目 录号 D293900
N-去甲基-4-羟基他莫昔芬	Toronto Research Labs (TRC), 目 录号 D292043
N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬	Toronto Research Labs (TRC), 目 录号 D292041
(Z)-4-羟基他莫昔芬	Toronto Research Labs (TRC), 目 录号 H954725
4'-羟基他莫昔芬	Toronto Research Labs (TRC), 目 录号 H954730
(E/Z)-他莫昔芬-d5	Toronto Research Labs (TRC), 目 录号 T006007
N-去甲基他莫昔芬-d5	Toronto Research Labs (TRC), 目 录号 D293902
N-去甲基-4-羟基他莫昔芬-d5	Toronto Research Labs (TRC), 目 录号 D292044
N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬-d3	Toronto Research Labs (TRC), 目 录号 D291867
(Z)-4-羟基他莫昔芬-d5	Toronto Research Labs (TRC), 目 录号 H954757
4'-羟基他莫昔芬-d6	Toronto Research Labs (TRC), 目 录号 H954757

[0165]

[0166] 对实验室开发的测试 (LDT) 的精度研究

[0167] 批内精度 (within run precision) : 在一个批次内分析 (10) 低、中和高对照。所有 QC 落入可接受性标准 (<20% CV) 内。

[0168]

低对照	吲哚昔芬	4-OH-他莫昔芬	N-DM-4'OH-他莫昔芬	4'OH-他莫昔芬	N-DM-他莫昔芬	他莫昔芬
-----	------	-----------	----------------	-----------	-----------	------

	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)
[0169]	11.479	1.582	10.170	1.926	34.728	32.814
	7.510	1.806	8.915	1.757	32.952	39.576
	8.580	1.751	9.064	1.552	36.389	37.948
	9.156	1.833	9.196	1.641	35.488	33.814
	9.805	1.844	9.221	1.643	33.879	31.212
	9.088	2.132	8.785	1.758	32.435	34.300
	8.821	2.079	8.569	1.559	33.555	36.784
	7.304	2.383	8.440	1.994	35.117	33.327
	9.921	2.119	9.136	1.745	37.190	33.794
	8.550	2.192	8.102	1.845	38.720	36.350
均值		9.02	1.97	8.96	1.74	35.05
标准偏差		1.21	0.24	0.56	0.15	1.97
% CV		13.41	12.42	6.25	8.51	5.63
						7.37

中对照	吲哚昔芬 (ng/mL)	4-OH-他莫昔芬 (ng/mL)	N-DM-4'OH-他莫昔芬 (ng/mL)	4'OH-他莫昔芬 (ng/mL)	N-DM-他莫昔芬 (ng/mL)	他莫昔芬 (ng/mL)
[0170]	83.799	39.593	80.603	34.332	165.439	186.498
	88.134	37.585	79.798	36.082	181.275	205.514
	84.445	35.894	77.389	36.070	164.816	172.721
	83.364	36.412	83.648	34.483	164.643	174.957
	82.632	35.697	83.397	35.866	176.518	177.587
	88.988	37.536	75.551	31.615	170.129	182.202
	85.351	38.475	80.059	35.940	162.261	198.626
	81.834	38.402	77.803	32.461	176.554	184.688
	86.598	39.946	84.175	35.302	163.246	204.461
	95.135	37.530	79.668	37.393	196.225	187.704
均值		86.03	37.71	80.21	34.95	172.11
标准偏差		3.95	1.44	2.86	1.78	10.74
% CV		4.59	3.83	3.57	5.08	6.24
						6.28

高对照	吲哚昔芬 (ng/mL)	4-OH-他莫昔芬 (ng/mL)	N-DM-4'OH-他莫昔芬 (ng/mL)	4'OH-他莫昔芬 (ng/mL)	N-DM-他莫昔芬 (ng/mL)	他莫昔芬 (ng/mL)
[0171]	189.670	93.480	188.415	92.408	658.605	858.395
	201.279	91.872	189.325	91.608	755.094	882.797
	189.009	95.969	174.819	84.116	724.537	780.958
	201.229	92.422	190.193	87.989	719.015	887.024
	198.358	88.508	181.242	92.937	683.269	763.216
	170.784	85.174	177.770	85.490	721.171	823.250
	184.641	98.301	172.371	86.206	706.818	783.975
	205.803	89.703	184.633	84.096	712.341	784.042
	190.205	94.532	164.908	84.977	723.057	805.741
	190.731	89.605	189.710	96.315	737.294	819.099
均值		192.17	91.96	181.34	88.61	714.12
标准偏差		10.14	3.86	8.68	4.36	27.01
% CV		5.28	4.20	4.79	4.92	3.78
						5.38

[0172] 总精度:总精度基于在验证过程期间对所有测定的所有QC批次。可接受性基于<20%CV。所有QC落入该标准内。

[0173]	低对照	吲哚昔芬	4-OH-他莫昔芬	N-DM-4'OH-他莫昔芬	4'OH-他莫昔芬	N-DM-他莫昔芬	他莫昔芬
--------	-----	------	-----------	----------------	-----------	-----------	------

	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)
1	11.592	2.285	8.663	1.525	36.145	35.525
2	11.138	2.277	9.762	2.168	40.870	38.152
3	8.890	2.519	10.094	2.145	40.451	37.248
4	10.022	2.417	10.096	2.363	34.538	38.348
5	10.377	1.964	9.531	2.130	40.335	37.198
1	8.917	2.169	8.172	1.932	34.775	35.754
2	9.833	1.926	9.707	1.953	37.485	34.955
3	8.974	2.066	9.451	2.239	36.460	36.176
4	9.810	2.035	8.760	1.621	32.040	32.630
5	10.367	1.751	8.983	1.847	36.114	37.263
1	12.282	2.410	8.462	2.106	34.382	33.980
2	8.801	2.418	9.214	1.696	38.913	37.524
3	10.512	1.650	9.246	2.038	35.886	39.920
4	9.479	2.072	8.300	1.925	40.630	40.013
5	9.487	2.094	9.062	2.260	35.468	40.544
1	13.192	2.172	9.722	2.067	34.702	36.737
2	11.281	1.876	9.876	1.723	31.707	36.750
3	9.727	1.778	9.547	2.085	38.602	34.458
4	10.920	1.956	9.623	1.902	35.276	36.427
5	10.765	1.878	10.720	2.196	32.678	37.328
1	9.905	2.267	9.573	1.756	34.575	40.865
2	9.517	2.419	10.397	1.852	38.703	38.931
3	10.592	2.089	10.440	1.768	36.104	39.576
4	9.705	2.161	10.924	1.881	37.768	40.039
5	9.299	1.964	9.492	1.660	35.499	37.825
1	10.312	2.195	11.309	1.952	37.109	37.409
2	8.540	2.084	10.329	1.848	32.896	39.378
1	9.971	2.699	10.214	1.968	37.176	38.498
2	10.845	2.264	8.237	1.985	38.033	42.613
3	9.275	2.184	8.027	1.590	32.633	34.847
4	7.925	2.569	7.925	2.166	35.327	35.302
5	8.041	2.312	7.885	1.891	31.681	36.267
1	8.636	2.075	9.928	2.023	34.570	38.068
2	10.653	2.122	10.316	2.038	39.078	38.219
1	10.003	2.559	9.009	2.401	41.780	38.067
2	13.146	2.143	9.527	2.285	37.945	36.085
1	9.319	2.202	9.477	2.347	34.554	38.110
2	8.029	1.836	8.287	1.789	33.201	30.038
3	9.012	2.140	8.720	1.974	35.778	34.251
4	8.299	2.037	9.456	2.119	38.542	37.302
1	9.606	2.449	10.127	2.619	38.680	42.268
2	11.108	2.410	9.118	2.570	38.456	42.861
3	11.502	2.288	8.941	2.224	36.295	39.003
4	9.983	2.536	9.583	2.301	39.444	42.359
1	10.863	2.027	9.713	1.955	39.137	36.636
2	9.912	2.046	8.556	2.133	35.665	38.773
1	9.603	2.247	7.986	2.063	42.388	39.865
2	9.305	2.071	9.373	2.197	37.447	39.204
1	8.518	2.203	9.189	2.097	36.600	34.954
2	8.727	2.108	8.134	1.868	33.344	33.870
3	9.676	2.242	8.135	2.234	34.319	35.267
4	8.867	2.041	7.973	2.008	36.328	36.998

[0174]

1	8.988	2.006	10.200	2.013	37.349	36.239
2	9.274	1.870	9.697	1.967	38.264	38.313
1	9.503	1.919	9.453	2.068	43.706	33.935
2	9.703	2.007	8.722	1.874	40.296	34.916
均值	9.87	2.15	9.31	2.03	36.75	37.39
标准偏差	1.15	0.22	0.83	0.23	2.77	2.55
CV	11.65	10.36	8.96	11.29	7.53	6.82

[0175]

[0176]

中对照	吲哚昔芬 (ng/mL)	4-OH-他莫昔芬 (ng/mL)	N-DM-4'OH-他莫昔芬 (ng/mL)	4'OH-他莫昔芬 (ng/mL)	N-DM-他莫昔芬 (ng/mL)	他莫昔芬 (ng/mL)
1	87.010	39.746	89.637	42.407	202.496	210.097
2	94.595	39.218	101.461	43.252	220.163	203.365
3	96.338	41.161	103.091	41.130	210.035	237.872
4	100.952	40.926	97.656	45.079	194.037	203.374
5	92.546	42.034	90.246	41.105	180.896	234.350
1	86.522	38.422	82.806	37.133	170.911	189.278
2	86.982	35.883	89.719	35.175	182.954	200.267
3	94.330	37.402	83.686	38.187	187.342	186.339
4	86.088	37.256	90.762	37.099	177.586	167.783
5	90.805	36.694	88.020	37.999	186.762	176.707
1	88.741	38.437	77.735	34.791	188.429	170.437
2	93.659	38.068	86.365	37.361	182.615	185.327
3	89.770	39.654	76.566	33.949	184.621	210.695
4	94.247	38.336	80.834	35.738	182.464	201.245
5	88.359	39.617	79.947	38.285	196.110	185.179
1	96.013	38.875	94.650	38.235	192.418	178.464
2	89.914	35.280	74.974	34.501	195.061	174.347
3	90.408	36.250	94.097	36.874	192.154	180.649
4	86.933	35.653	88.543	37.264	198.757	172.231
5	105.603	37.055	96.923	39.572	166.573	188.035
1	96.715	38.736	91.402	38.503	193.668	192.852
2	85.550	38.719	91.593	38.211	192.601	203.520
3	96.364	40.895	97.744	40.532	203.027	210.815
4	89.677	39.397	77.862	36.283	190.794	191.809
5	84.419	36.150	87.890	36.258	203.371	192.906
1	87.929	38.550	88.816	36.835	181.353	197.693
2	74.719	36.294	87.041	34.933	179.365	190.056
1	83.567	36.801	83.282	39.022	177.547	177.361
2	75.551	33.187	85.481	34.572	153.055	159.856
3	87.804	38.901	71.354	28.960	166.592	192.261
4	82.223	37.510	72.808	29.301	166.157	179.546
5	85.341	39.784	71.964	30.776	171.216	205.388
1	88.004	33.537	90.680	33.157	195.955	187.743
2	86.158	39.113	89.815	35.488	184.322	189.194
1	88.728	41.774	76.301	35.150	179.239	217.475
2	100.988	37.906	80.538	36.629	197.328	202.671
1	84.292	35.389	90.935	35.702	184.883	189.455
2	88.520	34.514	95.314	35.561	183.190	172.592
3	83.439	37.285	95.351	37.955	180.218	173.995
4	86.701	37.091	88.160	36.253	192.596	180.127
1	86.049	37.984	83.921	36.871	172.997	224.122
2	91.295	39.390	92.291	39.164	185.491	202.409

说 明 书

26/66 页

CN 106537139 B

[0177]

3	88.654	38.989	85.121	38.139	177.713	213.566
4	89.973	40.718	93.456	39.341	197.407	215.637
1	93.239	42.549	91.506	38.826	181.470	205.651
2	98.907	38.658	82.931	36.807	198.912	216.152
1	93.912	38.063	89.926	35.099	188.095	222.914
2	83.242	34.984	88.570	37.402	200.103	210.098
1	96.655	38.764	81.895	36.921	173.766	179.647
2	93.507	36.178	87.743	37.688	169.649	196.749
3	97.061	39.966	86.633	39.299	174.694	195.119
4	97.760	41.871	92.541	40.805	198.256	192.921
1	88.496	38.325	87.354	37.319	189.199	184.837
2	85.028	38.332	87.345	38.125	177.596	193.024
1	86.758	38.894	88.755	37.777	198.350	197.001
2	87.200	36.649	86.536	37.594	205.277	185.319
均值	89.90	38.18	87.30	37.19	186.75	194.62
标准偏差	5.88	2.08	7.06	2.91	12.48	16.69
CV	6.54	5.44	8.08	7.82	6.68	8.58

[0178]

高对照	吲哚昔芬 (ng/mL)	4-OH-他莫昔芬 (ng/mL)	N-DM-4'OH-他莫昔芬 (ng/mL)	4'OH-他莫昔芬 (ng/mL)	N-DM-他莫昔芬 (ng/mL)	他莫昔芬 (ng/mL)
1	207.479	101.732	195.254	102.024	799.588	735.969
2	190.387	102.016	226.236	108.850	860.365	798.839
3	202.213	98.424	199.550	101.300	856.971	783.327
4	210.429	102.722	202.273	106.471	811.375	829.711
5	212.515	109.031	222.061	111.194	857.859	859.031
1	196.747	103.011	204.676	99.578	816.049	747.992
2	206.775	95.510	180.867	87.664	710.089	875.109
3	186.389	95.141	195.533	88.284	671.914	798.004
4	184.079	93.074	170.879	85.515	680.514	748.155
5	196.620	93.918	166.410	91.662	696.733	813.829
1	181.815	101.602	205.865	92.189	786.902	889.986
2	204.310	94.568	194.635	92.144	823.327	787.045
3	203.649	95.490	182.781	85.872	790.504	798.055
4	205.176	92.576	189.464	89.338	758.539	768.107
5	202.342	96.793	176.749	92.032	846.377	727.994
1	198.640	98.625	196.187	95.798	810.498	728.474
2	198.899	91.019	187.599	100.136	751.812	805.304
3	199.035	84.927	179.312	95.215	737.664	770.813
4	212.276	84.154	190.044	100.630	734.151	886.035
5	200.109	92.086	194.237	99.469	760.246	872.936
1	200.469	89.448	199.269	91.661	729.412	834.619
2	202.977	98.208	199.034	96.375	790.310	799.638
3	205.475	93.973	192.105	92.720	798.244	810.004
4	197.479	99.860	196.147	94.396	761.732	783.978
5	194.612	94.240	197.186	97.771	786.241	771.571
1	186.505	81.241	198.300	87.311	710.289	749.671
2	176.188	89.968	181.780	79.731	731.985	741.325
1	199.356	87.775	207.198	101.803	748.141	771.557
2	222.589	105.058	196.074	90.785	801.007	942.577

[0179]	3	181.161	94.362	148.799	78.682	617.203	695.000
	4	215.118	100.450	158.172	79.628	750.937	839.526
	5	191.211	102.290	163.134	79.661	725.107	704.289
	1	196.775	98.926	191.427	91.397	676.187	806.089
	2	218.733	94.497	188.927	83.249	702.543	764.559
	1	189.423	103.108	176.834	85.740	787.894	783.972
	2	203.993	104.811	242.863	100.905	744.233	775.926
	1	200.471	95.865	198.445	89.203	766.594	768.276
	2	202.665	90.224	209.309	97.688	728.383	781.862
	3	204.180	101.425	203.688	92.536	677.014	860.784
	4	199.399	86.145	187.369	82.171	719.400	701.285
	1	197.465	92.884	200.642	95.198	736.030	826.979
	2	190.613	93.842	183.426	97.415	744.250	800.504
	3	199.096	96.602	193.312	96.739	746.794	776.233
	4	179.140	87.981	197.976	93.276	691.001	866.107
	1	199.248	95.517	205.052	89.399	718.152	830.034
	2	217.882	94.943	190.257	89.531	720.014	762.305
	1	200.190	93.715	197.387	100.663	748.026	831.065
	2	213.258	94.615	190.476	91.976	762.683	800.202
	1	185.724	96.274	187.941	94.235	707.147	798.423
	2	217.069	101.477	191.859	96.905	823.232	803.716
	3	213.982	95.430	181.301	98.054	700.987	770.842
	4	199.874	92.896	172.759	92.304	735.885	814.102
	1	182.741	98.602	185.285	95.342	715.912	774.003
	2	182.816	90.468	216.778	95.733	747.020	861.042
	1	179.231	95.177	187.040	88.321	748.849	740.018
	2	198.872	89.425	194.280	92.437	758.636	851.201
	均值	199.03	95.50	192.37	93.33	752.12	796.75
	标准偏差	11.02	5.62	15.76	7.07	51.25	50.69
	CV	5.53	5.89	8.19	7.57	6.81	6.36

[0180] 分析灵敏度(检出限)

[0181] 检出限 (LOD) :通过采取低池 (low pool) (包含所有分析物), 然后顺序向下稀释 (1:2) 至最低可观察的水平来执行检出限 (LOD)。假设线性继续至定量水平 (LOQ) 以下, 该值以下将是最低可定量的浓度。在5天期间执行该实验。

[0182] 他莫昔芬=0.59ng/mL

[0183] N-去甲基他莫昔芬=0.59ng/mL

[0184] 4'-羟基他莫昔芬=0.1ng/mL

[0185] N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬=0.5ng/mL

[0186] 4-羟基他莫昔芬=0.1ng/mL

[0187] N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬)=0.15ng/mL

[0188] 定量限 (LOQ) :对于LOQ的可接受性标准定义为CV<20%的最低浓度。为了确定LOQ, 将中水平标准品向下顺序1:2稀释。

[0189] 他莫昔芬=1.5ng/mL

[0190] N-去甲基他莫昔芬=1.5ng/mL

[0191] 4'-羟基他莫昔芬=0.4ng/mL

[0192] N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬=0.4ng/mL

[0193] 4-羟基他莫昔芬=0.2ng/mL

[0194] N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬)=0.4ng/mL

[0195] 准确度

[0196] 回收已知标准品: 血清掺杂所有分析物至特定浓度, 提取, 和然后分析, 一式三份。掺杂所有混合物以覆盖每个分析物的线性和治疗范围。

[0197]

<u>混合物 1</u>	<u>指定浓度(ng/mL)</u>	<u>计算的浓度(ng/mL)</u>			<u>均值</u>	<u>标准偏差</u>	<u>CV</u>	<u>% 回收</u>
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>				
吲哚昔芬	10	9.52	10.20	10.96	10.23	0.72	7.04	102.27
4OH 他莫昔芬	200	202.34	200.34	217.89	206.86	9.61	4.64	103.43
N-DM 4' OH 他莫昔芬	10	10.03	9.19	8.82	9.35	0.62	6.61	93.50
4' OH 他莫昔芬	200	188.92	180.49	220.38	196.60	21.02	10.69	98.30
N-DM 他莫昔芬	500	456.99	433.11	469.66	453.26	18.56	4.09	90.65
他莫昔芬	500	474.32	464.31	498.06	478.90	17.34	3.62	95.78
							<u>均值:</u>	97.32
<u>混合物 2</u>	<u>指定浓度(ng/mL)</u>	<u>计算的浓度(ng/mL)</u>			<u>均值</u>	<u>标准偏差</u>	<u>CV</u>	<u>% 回收</u>
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>				
吲哚昔芬	200	188.88	186.97	164.95	180.27	13.30	7.38	90.14
4OH 他莫昔芬	5	4.16	4.73	4.38	4.42	0.29	6.48	88.49
N-DM 4' OH 他莫昔芬	200	204.90	190.67	178.00	191.20	13.45	7.04	95.60
4' OH 他莫昔芬	5	4.90	4.54	4.92	4.79	0.21	4.45	95.82
N-DM 他莫昔芬	10	9.30	9.57	9.93	9.61	0.32	3.30	96.06
他莫昔芬	10	10.03	9.18	9.88	9.70	0.45	4.67	97.00
							<u>均值:</u>	93.85
<u>混合物 3</u>	<u>指定的浓度(ng/mL)</u>	<u>计算的浓度(ng/mL)</u>			<u>均值</u>	<u>标准偏差</u>	<u>CV</u>	<u>% 回收</u>
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>				
吲哚昔芬	100	87.92	89.91	91.72	89.85	1.90	2.11	89.85
4OH 他莫昔芬	100	101.75	104.22	92.28	99.42	6.30	6.34	99.42
N-DM 4' OH 他莫昔芬	100	98.83	91.81	92.09	94.25	3.97	4.22	94.25
4' OH 他莫昔芬	100	93.10	90.39	87.88	90.46	2.61	2.89	90.46
N-DM 他莫昔芬	1000	885.57	857.60	932.56	891.92	37.88	4.25	89.19
他莫昔芬	1000	994.90	908.44	870.80	924.72	63.63	6.88	92.47
							<u>均值:</u>	92.61
<u>混合物 4</u>	<u>指定的浓度(ng/mL)</u>	<u>计算的浓度(ng/mL)</u>			<u>均值</u>	<u>标准偏差</u>	<u>CV</u>	<u>% 回收</u>
		<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>				
吲哚昔芬	80	74.71	73.65	75.85	74.74	1.10	1.47	93.43
4OH 他莫昔芬	10	7.74	10.21	9.77	9.25	1.32	14.27	92.47
N-DM 4' OH 他莫昔芬	80	78.97	73.72	70.50	74.40	4.28	5.75	93.00
4' OH 他莫昔芬	10	10.09	9.27	9.04	9.47	0.55	5.85	94.70
N-DM 他莫昔芬	100	93.31	88.07	92.50	91.30	2.82	3.09	91.30
他莫昔芬	100	97.94	107.41	99.07	101.48	5.17	5.10	101.48
							<u>均值:</u>	94.40

[0198] 干扰研究

[0199] 可接受性标准: 由于潜在干扰物质造成的差异应当 $\leq TEa/4$, 被认为是可接受的。

[0200] 溶血作用干扰: 低池和高池掺杂有低、中和高浓度的溶血的RBC。提取样品, 一式四份。溶血作用显示不干扰他莫昔芬或测量的代谢物。然而, 由于具有自中度和高度溶血样品过滤的困难, 仅有轻度溶血的样品应当被接受。

[0201]

	溶血作用		
	低池(% 回收)		
	低	中	高
N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬)	109.28	110.30	115.24
4-OH-他莫昔芬	106.99	108.40	104.81
N-去甲基-4'OH 他莫昔芬	96.42	105.05	97.57
4'OH-他莫昔芬	102.37	99.02	108.24
N-DM-他莫昔芬	93.52	98.47	91.98
他莫昔芬	101.85	99.82	99.73
高池 (% 回收)			
N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬)	97.73	97.46	93.16
4-OH-他莫昔芬	95.75	95.78	91.03
N-去甲基-4'OH 他莫昔芬	98.33	95.33	95.39
4'OH-他莫昔芬	99.52	101.43	103.19
N-DM-他莫昔芬	92.42	95.50	93.45
他莫昔芬	91.51	95.13	105.25

[0202] 脂血干扰: 低池和高池掺杂有低、中和高浓度的脂血样品。提取样品,一式四份。脂血样品显示不干扰他莫昔芬或测量的代谢物。

[0203]

	脂血		
	低池 (% 回收)		
	低	中	高
N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬)	109.27	104.58	109.12
4-OH-他莫昔芬	113.91	104.18	113.29
N-去甲基-4'OH 他莫昔芬	102.52	103.49	113.76
4'OH-他莫昔芬	106.35	93.43	98.35
N-DM-他莫昔芬	97.89	97.34	90.64
他莫昔芬	101.74	95.64	103.72
高池 (% 回收)			
N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬)	97.21	99.49	96.19
4-OH-他莫昔芬	94.63	98.42	94.17
N-去甲基-4'OH 他莫昔芬	99.16	97.77	95.75
4'OH-他莫昔芬	101.37	103.79	101.82
N-DM-他莫昔芬	91.19	94.40	102.11
他莫昔芬	87.03	96.82	94.34

[0204] 胆红素干扰: 低池和高池掺杂有低、中和高浓度的胆红素。提取样品,一式四份。胆红素掺杂的样品显示不干扰他莫昔芬或测量的代谢物。

[0205]

	胆红素		
	低池 (% 回收)		
	低	中	高
N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬)	91.69	110.76	100.67

[0206]

4-OH-他莫昔芬 N-去甲基-4'OH 他莫昔芬 4'OH-他莫昔芬 N-DM-他莫昔芬 他莫昔芬	114.79	102.57	110.50
	107.02	103.14	100.46
	91.05	96.49	103.59
	89.89	100.83	91.15
	97.04	103.01	96.17
	高泡(% 回收)		
N-去甲基-4-羟基他莫昔芬(吲哚昔芬) 4-OH-他莫昔芬 N-去甲基-4'OH 他莫昔芬 4'OH-他莫昔芬 N-DM-他莫昔芬 他莫昔芬	103.15	97.78	95.72
	98.80	97.99	89.94
	97.68	95.41	93.89
	101.44	100.35	99.97
	93.84	100.36	95.32
	94.63	92.75	94.80

[0207] 实施例3:诺吲哚昔芬测定的验证

[0208] 该报告包含通过LC/MS/MS对诺吲哚昔芬的验证的详细概括。该测定是实验室开发的测试。

[0209] 使用蛋白沉淀从血清提取诺吲哚昔芬,随后过滤。然后通过LC/MS/MS执行分析和定量。

[0210] 试剂盒或试剂

试剂	供应商&目录号
甲酸铵	Sigma, 17843-250G
甲酸	Sigma, F0507-100mL
乙醇, 纯的, 无水, 200 标准酒精度	Pharmco-AAPER, 目录号 111000200
乙腈, HPLC 级	B&J, 目录号 015-4
生物细胞血清, 人血清, 处理的和脱脂的 (Opticlear)	Biocell Labs, 目录号 1121-00
诺吲哚昔芬	Dr. David Flockhart
N-去甲基-4-羟基他莫昔芬-d5	Toronto Research Labs (TRC), 目 录号 D292044

[0212] 对实验室开发的测试(LDT)的精度研究

[0213] 批内精度:在一个批次内分析(10)低、中和高对照。所有QC落入可接受性标准(< 20%CV)内。

对照	低	中	高
[0214]	1	8.71	103.75
	2	8.35	104.13
	3	10.65	92.25
	4	9.42	95.71
	5	7.66	93.26
	6	9.95	88.97
	7	8.65	111.42
	8	8.00	93.23
	9	9.66	84.69
[0215]	10	8.76	92.88
	均值	8.98	96.03
	标准偏差	0.93	8.03
	%cv	10.30	8.36
[0216]	10.20		

[0216] 总精度:总精度基于在验证过程期间对所有测定的所有QC批次。可接受性基于<20%CV。所有QC落入该标准内。

[0217] 检出限 (LOD) : 诺吲哚昔芬 = 1.2ng/mL

[0218] 定量限 (LOQ) : 诺吲哚昔芬 = 1.2ng/mL

[0219] 准确度:

[0220] 回收已知标准品: 血清掺杂有所有分析物至特定浓度, 提取, 和然后分析, 一式四份。掺杂所有混合物以覆盖每个分析物的线性和治疗范围。

混合物	实验浓度	计算的浓度 (ng/mL)				均值	标准偏差	CV	%回收	
		1	2	3	4					
[0221]	1	10.00	10.67	10.53	10.27	9.04	10.13	0.75	7.37	101.26
	2	20.00	25.49	21.84	19.60	21.83	22.19	2.44	11.01	110.95
	3	110.00	108.48	110.16	117.29	102.75	109.67	5.99	5.46	99.70
	4	150.00	150.74	154.81	146.46	164.19	154.05	7.57	4.91	102.70
	5	200.00	202.59	185.39	192.42	170.60	187.75	13.44	7.16	93.87
	6	40.00	40.40	41.99	38.88	39.59	40.22	1.33	3.32	100.54

[0222] 干扰研究

[0223] 可接受性标准:由于潜在干扰物质造成的差异应当≤TEa/4, 被认为是可接受的。

[0224] 溶血作用干扰:低池和高池掺杂低、中和高浓度的溶血的RBC。提取样品, 一式四份。溶血作用显示不干扰诺吲哚昔芬。然而, 由于具有自中度和高度溶血样品过滤的困难, 仅有轻度溶血的样品应当被接受。

溶血作用	% 回收			
	低	中	高	
[0225]	低池	98.80	109.49	107.30
	高池	101.58	112.14	114.22

[0226] 脂血干扰:低池和高池掺杂低、中和高浓度的脂血样品。提取样品, 一式四份。脂血样品显示不干扰诺吲哚昔芬。回收已知标准品: 血清掺杂有所有分析物至特定浓度, 提取, 和然后分析, 一式四份。掺杂所有混合物以覆盖每个分析物的线性和治疗范围。

[0227]	脂血	% 回收		
		低	中	高
	低池	99.88	102.19	97.92
	高池	100.76	96.05	92.19

[0228] 胆红素干扰:低池和高池掺杂低、中和高浓度的胆红素。提取样品,一式四份。胆红素掺杂的样品显示不干扰诺吲哚昔芬。

[0229]	黄疸	% 回收		
		低	中	高

[0230]	低池	100.42	98.45	100.92
	高池	95.63	96.76	94.44

[0231] 实施例4:临床定量和响应研究

[0232] 实施例1-3的标准操作方案被用于定量患者样品中的他莫昔芬及其代谢物,并与他莫昔芬响应相关联。

[0233] 患者样品中的诺吲哚昔芬定量和响应

诺酮噪昔芬			
样品 ID	计算的浓度(ng/mL)	响应	ISTD 面积
18768	0.25	4733	948878
18788	1.34	9020	764437
18824	0.88	7074	793359
18837	1.43	7993	645545
18865	1.74	11233	784027
18873	2.02	13715	851690
18885	1.53	18676	1434599
20434	0.14	6485	1524835
20478	0.35	10472	1873595
20484	0.44	8693	1411744
20511	1.55	19241	1466708
20515	0.82	11924	1392281
20564	2.38	27537	1498317
20573	1.63	19951	1461115
20581	3.33	34700	1426339
20601	3.22	37814	1599850
20647	4.45	46786	1490262
20611	3.25	33755	1415658
20689	4.36	44265	1436705
20704	4.62	47340	1458681
26616	0.48	9695	1508141
26690	1.03	14558	1475191
26756	1.25	16288	1447066
26777	2.02	20735	1287689
26801	1.70	18633	1323903
26826	2.12	16022	959275
26837	0.24	5498	1115449
26853	2.51	18098	944719
26864	1.13	8617	822666
26878	2.40	14663	794035
26939	1.38	9809	812995
26952	1.23	9836	886924
26958	0.95	6946	744284
26978	1.67	12349	887541
27009	1.15	8821	828349
27011	2.49	16676	876309
27022	1.23	7675	689142
27045	1.34	8099	686202
27067	-0.16	1477	615842
27080	0.19	3606	785747
27084	0.31	4276	798627
27413	1.04	4611	465635
27446	-0.32	883	630981
27482	1.33	7572	643410
27526	2.78	12639	606397

[0234]

27539	1.72	8159	574207
30002	0.26	2344	466484
30031	0.89	4453	495349
30043	0.51	3321	505290
30079	3.53	12938	505353
30105	1.54	9701	743460
30116	0.92	6705	731395
30127	1.90	9658	629546
6420	0.41	6415	1070269
6482	1.61	15116	1121187
6497	1.40	14181	1162006
6510	0.73	6127	767435
6521	1.68	9575	687725
6535	1.03	8685	882954
6549	3.54	25094	978851
1	1.22	11722	1062595
2	2.22	18544	1069320
3	4.61	36683	1132746
4	17.07	117804	1056612
5	11.63	90103	1172890
6	23.61	178911	1166491
7	60.70	453821	1145572
8	99.24	751764	1143017
9	119.62	930278	1163094
10	172.94	1298434	1096393
11	238.57	1803403	1071971
12	304.02	2532623	1147835
低 1	8.83	61255	1036897
低 2	10.52	78951	1131502
低 3	11.77	58654	754843
中 1	112.78	786435	1046058
中 2	105.19	837224	1197875
中 3	97.48	488198	756299
高 1	203.97	1418622	1001608
高 2	218.97	1603009	1047207
高 3	215.75	797944	529832

[0235]

对诺咗|噪昔芬的第二组数据

[0237]

文件名	响应	ISTD 响应	响应比率	计算的浓度
19066	394909	1631694	0.040	8.564
19142	259927	1499594	0.029	-2.102
19157	236174	1567347	0.025	-5.625
19175	303474	1650879	0.031	-0.471
19183	286322	1485735	0.032	0.910
19198	285421	1509741	0.032	0.341
19208	276540	1620554	0.028	-2.520
19278	296552	1357729	0.036	4.901
19306	266001	1273966	0.035	3.408
19309	174801	1139771	0.026	-5.207
19324	128810	640489	0.034	2.215
19360	86290	458714	0.031	0.195
19384	78299	423790	0.031	-0.326
19393	95749	526445	0.030	-0.774
19397	67733	519145	0.022	-8.771
19419	101553	680002	0.025	-5.833
19443	62792	438535	0.024	-6.791

19461	52923	345089	0.026	-5.208
19500	49566	298820	0.028	-3.262
19513	52689	327418	0.027	-4.032
19539	54812	286635	0.032	0.679
20081	52468	350067	0.025	-5.750
20124	78695	417502	0.031	0.254
20140	73246	371366	0.033	1.612
20160	26072	312569	0.014	-16.105
20175	40725	344100	0.020	-10.658
20188	70099	395249	0.030	-1.477
20205	133509	799351	0.028	-3.083
21436	105573	614214	0.029	-2.327
21546	94366	576559	0.027	-3.604
21564	59146	471390	0.021	-9.549
21603	54821	319202	0.029	-2.349
21630	60510	396701	0.025	-5.337
21640	56132	341040	0.027	-3.461
21653	47204	317333	0.025	-5.925
23320	40993	290890	0.023	-7.143
23339	20491	251970	0.014	-16.431
23359	28032	200226	0.023	-7.287
23390	12227	296939	0.007	-22.698
23413	211515	1259888	0.028	-2.949
23435	53419	263667	0.034	2.446
23438	25072	119561	0.035	3.548
25961	38335	315946	0.020	-10.194
26081	48157	246034	0.033	1.379
26155	52963	746052	0.012	-18.043
26206	26548	187122	0.024	-6.995
26226	43686	258528	0.028	-2.778
27064	48415	195754	0.041	9.386
27106	142236	953374	0.025	-5.857
27135	64096	643672	0.017	-13.584
27186	15662	159454	0.016	-13.796
27224	28810	253163	0.019	-11.367
27229	24116	193237	0.021	-9.654
QC_高_1_150506114043	2019214	1405526	0.239	189.933
QC_低_1_150506112054	346367	1391580	0.041	9.630
QC_中_1_150506113049	1144208	1372839	0.139	99.309
QC_高_2	295558	291585	0.169	126.576
QC_高_3	616664	396020	0.260	207.821
QC_低_2	103046	372310	0.046	13.949
QC_低_3	59735	259337	0.038	6.751
QC_中_2	325974	367929	0.148	107.274
QC_中_3	234615	392400	0.100	63.396
Std_1_150506091206	295660	1439901	0.034	2.870
Std_2_150506092201	256587	1378734	0.031	-0.117
Std_3_150506093155	285577	1349969	0.035	3.834
Std_4_150506094149	415667	1443768	0.048	15.673
Std_5_150506095143	317257	1315001	0.040	8.445
Std_6_150506100138	477087	1361340	0.058	25.345
Std_7_150506101134	843486	1415920	0.099	63.062
Std_8_150506102128	1055968	1323738	0.133	93.879
Std_9_150506103122	1310733	1333882	0.164	121.899
Std_10_150506104117	1861199	1339576	0.232	182.904
Std_11_150506105111	2398059	1352704	0.295	239.644
Std_12_150506110106	2913618	1341519	0.362	297.950

[0238]

患者样品中的吗噪昔芬定量和响应。

吲哚昔芬			
样品 ID	计算的浓度(ng/mL)	响应	ISTD 面积
18768	0.39	858	948878
18788	1.70	15846	764437
18824	2.67	28234	793359
18837	4.78	43744	645545
18865	6.58	74592	784027
18873	6.51	80112	851690
18885	5.08	103654	1434599
20434	NA	NF	1524835
20478	NA	NF	1873595
20484	1.30	20727	1411744
20511	1.66	29587	1466708
20515	2.65	49078	1392281
20564	3.22	65950	1498317
20573	5.34	111280	1461115
20581	3.80	75349	1426339
20601	7.58	176533	1599850
20647	14.34	317868	1490262
20661	13.54	284666	1415658
20689	12.57	267783	1436705
20704	15.68	340779	1458681
26619	0.34	114	1508141
26690	0.34	134	1475191
26756	1.90	34462	1447066
26777	3.36	59301	1287689
26801	5.40	102120	1323903
26826	6.68	92705	959275
26837	0.36	514	1115449
26853	7.38	101415	944719
26864	7.57	90589	822666
26878	10.16	118857	794035
26936	2.46	26351	812995
26952	3.78	46504	886924
26958	0.34	105	744284
26978	4.26	53111	887541
27009	5.99	71343	828349
27011	0.66	4334	876309
27022	6.65	66263	689142
27045	1.26	9665	686202
27067	0.94	5715	615842
27080	1.36	12324	785747
27084	1.42	13202	798627
27413	NA	NF	465635
27446	1.29	9211	630981
27482	2.88	24964	643410
27526	7.75	68442	606397
27539	5.66	46555	574207
3002	0.35	81	466484
30031	1.10	5772	495349
30043	2.54	16964	505290
30079	4.20	29712	505353
30105	4.77	50235	743460
30116	5.34	55768	731395
30127	6.71	61146	629546

[0240]

6420	0.41	1270	1070269
6482	2.62	39100	1121187
6497	4.72	77527	1162006
6510	4.39	47391	767435
6521	3.00	27958	687725
6535	7.94	102261	882954
6549	10.80	155921	978851
Std_1	1.13	12801	1062595
Std_2	2.69	38395	1069320
Std_3	4.75	76211	1132746
Std_4	14.64	230116	1056612
Std_5	12.13	210594	1172890
Std_6	23.81	416910	1166491
Std_7	59.39	1030203	1145572
Std_8	94.50	1638868	1143017
Std_9	117.78	2079955	1163094
Std_10	177.17	2952223	1096393
Std_11	248.84	4056331	1071971
Std_12	298.59	5213065	1147835
低 QC_1	10.20	155750	1036897
低 QC_2	10.70	178553	1131502
低 QC_3	8.24	90814	754843
中 QC_1	93.72	1487561	1046058
中 QC_2	87.15	1583496	1197875
中 QC_3	83.55	958371	756299
高 QC_1	200.24	3048922	1001608
高 QC_2	200.35	3189428	1047207
高 QC_3	206.53	1663579	529832

[0241]

患者样品中的4-羟基他莫昔芬定量和响应。

4-羟基他莫昔芬			
样品 ID	计算的浓度(ng/mL)	响应	ISTD 面积
18768	0.19	3015	2399530
18788	0.82	39658	2014612
18824	0.86	48913	2359977
18837	1.40	65306	1789387
18865	1.47	81483	2110634
18873	1.56	89856	2177221
18885	0.85	85218	4167738
20434	0.26	14678	4442630
20478	0.18	5170	5585352
20484	0.79	74921	3980217
20511	0.82	80728	4131271
20515	1.10	112006	4017151
20564	1.01	108651	4297841
20573	1.26	139523	4297129
20581	0.98	98939	4068467
20601	1.33	153875	4442435
20647	2.16	240633	4086174
20661	2.06	232708	4153726
20689	1.68	185318	4128291
20704	1.97	222092	4174587
26619	0.20	6064	4244184
26690	0.19	5282	4016987
26756	0.67	60702	3942716
26777	0.94	79670	3447066

[0243]

26801	1.08	98947	3623797
26826	1.01	67829	2695516
26837	0.22	6220	3050204
26853	1.14	73111	2526194
26864	0.94	45419	1965544
26878	0.98	55858	2298573
26936	0.86	48390	2314343
26952	0.65	36142	2454817
26958	0.16	946	2226312
26978	0.53	27434	2440319
27009	0.88	52076	2421466
27011	0.44	19970	2351863
27022	1.02	52595	2073596
27045	0.55	23486	2023385
27067	0.58	22972	1835775
27080	0.57	23575	1895425
27084	0.67	29589	1927373
27413	0.20	2281	1631839
27446	0.76	30067	1668786
27482	1.14	51599	1775070
27526	1.85	86472	1741700
27539	1.30	54185	1611552
3002	NA	NF	1366983
30031	0.45	13164	1510509
30043	0.69	24596	1549883
30079	0.71	23917	1457036
30105	0.70	34945	2179008
30116	0.75	36168	2049184
30127	0.85	40172	1967785
6420	0.21	5225	2882321
6482	0.65	47148	3221437
6497	0.87	63944	3016193
6510	0.52	23933	2193645
6521	0.51	21842	2078718
6535	1.02	58001	2272084
6549	1.10	78339	2829487
Std_1	0.86	63333	3061651
Std_2	1.60	126439	2979412
Std_3	3.09	273498	3183743
Std_4	10.22	857888	2914286
Std_5	8.14	781525	3347055
Std_6	14.99	1460920	3367273
Std_7	37.62	3585531	3271921
Std_8	67.06	6043897	3087672
Std_9	79.79	7391602	3171813
Std_10	121.24	11120485	3136830
Std_11	162.00	14892020	3141049
Std_12	197.45	18470067	3194201
低 QC_1	2.60	198332	2764071
低 QC_2	2.40	215841	3282140
低 QC_3	2.46	124759	1845395
中 QC_1	42.35	3760367	3046944
中 QC_2	45.77	4055530	3039643
中 QC_3	44.83	2330598	1783433
高 QC_1	98.45	7900913	2746235
高 QC_2	95.55	8331858	2984061
高 QC_3	96.85	4580837	1618676

[0244]

患者样品中的N-去甲基-4'-羟基定量和响应。

N-去甲基-4'-羟基他莫昔芬			
样品 ID	计算的浓度(ng/mL)	响应	ISTD 面积
18768	0.11	6478	1418949
18788	0.21	11255	1246580
18824	0.35	20911	1409614
18837	0.65	31944	1156863
18865	1.18	71666	1432048
18873	1.09	71427	1542934
18885	1.21	135392	2638726
20434	0.10	11165	2633347
20478	0.11	16114	3369744
20484	0.22	24190	2554478
20511	0.21	21589	2429777
20515	0.51	54176	2518940
20564	0.83	92905	2629052
20573	0.38	43295	2681694
20581	0.02	2135	2579787
20601	0.71	83112	2763637
20647	1.70	195854	2715179
20661	1.34	154254	2699457
20689	1.45	157523	2552623
20704	1.93	218342	2659928
26619	0.11	12283	2716910
26690	0.05	4982	2542146
26756	0.17	16848	2385510
26777	0.19	16813	2133085
26801	0.41	32728	1894557
26826	0.03	2140	1727922
26837	0.06	4057	1662633
26853	0.47	30871	1544615
26864	0.40	22301	1322198
26878	0.57	35997	1484688
26936	0.24	13870	1392328
26952	0.31	19864	1512928
26958	0.06	3660	1460163
26978	0.35	23834	1593929
27009	0.54	35183	1530063
27011	0.16	10031	1519605
27022	0.01	465	1331431
27045	0.22	11683	1276177
27067	0.01	247	1070301
27080	0.44	21767	1168677
27084	0.58	29142	1185205
27413	NA	NF	939826
27446	0.16	6985	1007163
27482	0.35	15820	1061662
27526	0.61	27483	1065272
27539	0.43	16534	912845
3002	0.00	24	728838
30031	0.03	1048	831337
30043	0.18	6591	887422
30079	0.04	1359	910191
30105	0.70	43026	1436724
30116	0.80	47225	1386344
30127	NA	NF	1128675

[0246]

6420	0.14	10059	1717733
6482	0.26	22674	2067584
6497	0.08	5571	1626375
6510	0.06	3541	1309114
6521	0.01	277	1436238
6535	0.03	1862	1366228
6549	0.77	59031	1799445
Std_1	1.19	96247	1904747
Std_2	2.26	190378	1981125
Std_3	4.86	413787	2001224
Std_4	15.95	1257807	1850417
Std_5	12.19	1091191	2100153
Std_6	23.52	2088988	2082546
Std_7	59.49	5210489	2048907
Std_8	99.12	8606656	2025612
Std_9	122.57	10690211	2031234
Std_10	172.83	15602263	2095230
Std_11	236.95	21323531	2079609
Std_12	305.13	26862139	2024971
低 QC_1	10.95	828830	1776536
低 QC_2	11.30	972714	2019974
低 QC_3	9.88	487998	1159721
中 QC_1	96.08	7621147	1850788
中 QC_2	98.24	8103790	1924467
中 QC_3	103.17	4505234	1018413
高 QC_1	219.32	16710705	1762852
高 QC_2	214.74	18007527	1940796
高 QC_3	210.16	10408228	1146566

[0247]

患者样品中的4'-羟基他莫昔芬定量和响应。

样品 ID	计算的浓度(ng/mL)	响应	ISTD
			面积
18768	0.24	3363	2172088
18788	1.19	28281	1916250
18824	1.81	48728	2080977
18837	2.83	62234	1655472
18865	3.33	93441	2096079
18873	2.95	85399	2172978
18885	2.59	133675	3894668
20434	0.18	2811	4045035
20478	0.19	3758	5065428
20484	1.06	48506	3768254
20511	0.95	44050	3859077
20515	1.90	93981	3806194
20564	2.61	135079	3902896
20573	2.17	104172	3669717
20581	2.65	133250	3788223
20601	2.46	140885	4336626
20647	4.14	210537	3761489
20661	3.71	186268	3728418
20689	3.44	180034	3899111
20704	3.68	191393	3871001
26619	0.20	3694	4050702
26690	0.24	5417	3832047
26756	0.80	34425	3712870
26777	1.19	48068	3249380

[0249]

26801	1.83	66555	2809186
26826	1.78	54590	2375921
26837	0.20	2306	2467253
26853	1.86	54910	2272552
26864	1.79	44228	1918046
26878	1.60	42925	2094936
26936	1.27	34702	2185824
26952	1.31	39922	2433167
26958	NA	NF	2339037
26978	1.22	32938	2163677
27009	1.79	52321	2255996
27011	0.76	18543	2137153
27022	1.68	45719	2117327
27045	1.36	30371	1779913
27067	2.09	48462	1770196
27080	1.73	38821	1737223
27084	1.89	39706	1622586
27413	0.26	2863	1567595
27446	0.78	14009	1553585
27482	1.30	27446	1686572
27526	2.44	48500	1505217
27539	1.98	34937	1353173
3002	0.23	1581	1130425
30031	0.39	4408	1249506
30043	1.13	20090	1446682
30079	1.58	24236	1201364
30105	1.32	35388	2136332
30116	0.81	18620	1974717
30127	1.31	30533	1863767
6420	0.17	1208	2562866
6482	0.86	30040	2947532
6497	1.13	35827	2567403
6510	0.62	12846	1902106
6521	0.66	15265	2072439
6535	1.74	46483	2067649
6549	2.09	71871	2626700
Std_1	0.83	26072	2692512
Std_2	1.63	57494	2747701
Std_3	3.15	120736	2866766
Std_4	10.27	378179	2673535
Std_5	8.41	344843	2987180
Std_6	14.49	607841	3035767
Std_7	36.08	1504777	3007474
Std_8	66.95	2652805	2860540
Std_9	81.81	3229939	2852941
Std_10	122.36	4801896	2844972
Std_11	159.35	6128640	2797026
Std_12	198.29	7827883	2880957
低 QC_1	2.13	73604	2637536
低 QC_2	2.20	79203	2747045
低 QC_3	2.20	57019	1978114
中 QC_1	37.03	1384891	2696422
中 QC_2	39.46	1535649	2805856
中 QC_3	37.65	837484	1603915
高 QC_1	98.68	3324791	2437845
高 QC_2	98.97	3758231	2747447
高 QC_3	99.99	2320954	1679577

[0250]

[0251] 对4'-羟基他莫昔芬的第二组数据。

4'-羟基他莫昔芬				
文件名	计算的浓度	响应	ISTD 响应	响应比率
19066	0.303	22269	4453051	0.001
19142	1.579	94126	4123038	0.004
19157	1.838	112491	4252834	0.004
19175	3.419	215656	4439146	0.008
19183	1.895	110049	4037559	0.005
19198	2.053	121419	4120446	0.005
19208	1.938	119044	4274660	0.005
19278	6.753	391621	4107533	0.016
19306	6.685	283075	2998975	0.016
19309	1.328	51548	2667301	0.003
19324	5.933	159394	1901442	0.014
19360	6.746	108720	1141453	0.016
19384	3.972	74081	1315036	0.009
19393	5.312	91931	1223801	0.013
19397	1.563	20063	887271	0.004
19419	2.243	79687	2480872	0.005
19443	1.866	33589	1251374	0.004
19461	2.490	35518	998353	0.006
19500	2.593	28876	779966	0.006
19513	2.550	36568	1004244	0.006
19539	1.572	19542	859341	0.004
20081	0.586	8058	901020	0.001
20124	1.781	31939	1244689	0.004
20140	1.899	30547	1118830	0.005
20160	1.828	24689	937980	0.004
20175	1.554	19421	863716	0.004
20188	1.898	32090	1175536	0.005
20205	2.902	85174	2060234	0.007
21436	0.117	4844	2021993	0.000
21546	1.348	28821	1470305	0.003
21564	2.889	59191	1437790	0.007
21603	2.569	36899	1006018	0.006
21630	4.485	58183	915834	0.011
21640	4.175	61789	1044008	0.010
21653	2.931	31548	755613	0.007
23320	0.548	5803	689039	0.001
23339	1.272	19300	1041074	0.003
23359	2.257	21560	667047	0.005
23390	1.908	12775	465563	0.005
23413	2.272	151070	4644733	0.005
23435	2.232	19746	617606	0.005
23438	1.798	12771	493301	0.004
25961	0.253	4401	1024904	0.001
26081	-0.023	275	622530	0.000
26155	0.064	1040	630132	0.000
26206	0.544	4554	544708	0.001
26226	0.210	3536	955368	0.001
27064	0.026	629	557421	0.000
27106	1.523	21251	964060	0.004
27135	1.867	35016	1303640	0.004
27186	2.309	153437	4642861	0.006
27224	2.862	35270	864675	0.007
27229	2.767	17985	455820	0.007
QC_高_1_150506114043	83.229	4597542	3825262	0.200

[0252]

QC_低_1_150506112054	2.664	140705	3701906	0.006
QC_中_1_150506113049	37.743	1894768	3535619	0.089
QC_高_2	88.423	1031519	806248	0.213
QC_高_3	97.226	1330667	942761	0.235
QC_低_2	5.388	77980	1023477	0.013
QC_低_3	3.554	30997	613995	0.008
QC_中_2	36.281	601572	1168351	0.086
QC_中_3	38.465	558288	1021937	0.091
Std_1_150506091206	0.731	41595	3790363	0.002
Std_2_150506092201	1.540	83002	3723933	0.004
Std_3_150506093155	3.449	170169	3472544	0.008
Std_4_150506094149	9.368	510688	3865765	0.022
Std_5_150506095143	8.242	408166	3510555	0.019
Std_6_150506100138	17.558	884480	3570164	0.041
Std_7_150506101134	38.848	2115043	3832867	0.092
Std_8_150506102128	65.521	3179778	3383142	0.157
Std_9_150506103122	81.313	4019062	3425228	0.196
Std_10_150506104117	116.630	5995135	3515037	0.284
Std_11_150506105111	156.899	8071959	3465385	0.388
Std_12_150506110106	203.503	10317099	3356583	0.512

[0253]

[0254] 患者样品中的N-去甲基他莫昔芬定量和响应。

N-去甲基他莫昔芬			
样品 ID	计算的浓度(ng/mL)	响应	ISTD 面积
18768	0.45	9391	7013663
18788	4.72	997637	5658276
18824	6.28	1289400	5370746
18837	10.69	2081686	4945768
18865	13.75	3224539	5904185
18873	16.85	3287990	4885497
18885	10.42	6162583	15037937
20434	0.44	13754	14973184
20478	0.43	11994	19567366
20484	3.20	1640706	14365887
20511	3.53	1826641	14327269
20515	6.01	3287099	14345893
20564	7.67	4371978	14704733
20573	7.68	4103602	13787594
20581	7.93	4120139	13386871
20601	9.88	5544877	14310077
20647	17.73	9200162	12971400
20661	16.29	9061736	13940923
20689	14.58	7719066	13305153
20704	16.47	8717935	13260540
26619	0.42	2117	11009897
26690	0.41	476	13027769
26756	2.22	863574	11677656
26777	3.32	1080841	9084409
26801	5.08	1508009	7900022
26826	5.31	1381666	6897386
26837	0.43	3833	6334347
26853	5.69	1098479	5081545
26864	6.05	1179428	5108144
26878	6.60	1541585	6084624
26936	3.81	836363	6017575
26952	3.48	913220	7282434

[0255]

26958	0.43	3622	5877387
26978	4.29	1042266	6573581
27009	6.17	1529707	6486246
27011	2.03	380969	5767996
27022	5.78	1236685	5625116
27045	3.84	739878	5267957
27067	4.82	1030933	5713837
27080	5.66	1169780	5447403
27084	7.11	1364187	4971917
27413	0.42	1108	4253160
27446	1.98	324056	5043427
27482	3.77	601493	4375000
27526	8.09	1379832	4387718
27539	6.35	1054868	4342974
3002	0.42	646	3952111
30031	1.91	235647	3844766
30043	3.87	551445	3901710
30079	5.32	748541	3728783
30105	6.47	1529920	6170754
30116	7.07	1516184	5559182
30127	8.18	1836861	5779548
6420	0.60	65522	8832583
6482	4.04	1193657	8036794
6497	6.87	2044396	7727684
6510	5.49	1336093	6433864
6521	3.69	886207	6614396
6535	9.40	2555509	6943069
6549	11.01	3043467	7012004
Std_1	5.31	2327253	11617390
Std_2	9.97	4708014	12033677
Std_3	19.38	9375981	12070965
Std_4	61.49	27754533	11094301
Std_5	49.86	25321926	12503328
Std_6	100.46	49441618	12062805
Std_7	237.72	122201199	12562079
Std_8	399.25	210842807	12886373
Std_9	527.12	256541351	11865614
Std_10	744.46	358614050	11729628
Std_11	986.35	456157172	11246764
Std_12	1256.13	543500909	10507976
低 QC_1	41.15	17191778	10304237
低 QC_2	40.50	15299115	9318490
低 QC_3	41.88	8361785	4924263
中 QC_1	184.96	82256696	10876149
中 QC_2	176.73	62369080	8631542
中 QC_3	209.89	42232054	4918806
高 QC_1	750.34	301780826	9793035
高 QC_2	724.44	245346920	8247495
高 QC_3	735.41	155798565	5158860

[0256]

对N-去甲基他莫昔芬的第二组数据。

[0258]

N-去甲基他莫昔芬				
文件名	计算的浓度	响应	ISTD 响应	响应比率
19066	2.065	1893566	17801219	0.018
19142	5.193	3804551	16024676	0.040
19157	5.814	4318122	16392626	0.044
19175	15.766	10576421	15542009	0.113

说 明 书

48/66 页

CN 106537139 B

19183	6.688	4269419	14229706	0.050
19198	8.157	5383057	14886974	0.060
19208	5.735	3583739	13778023	0.043
19278	23.120	15673119	15850368	0.165
19306	27.789	11650590	9834496	0.197
19309	6.095	1976544	7182395	0.046
19324	19.251	3793229	4588877	0.138
19360	24.238	4034751	3895645	0.173
19384	19.202	3353221	4066704	0.137
19393	17.748	3052769	3998016	0.127
19397	4.674	678296	3144886	0.036
19419	5.292	846685	3505013	0.040
19443	5.792	838732	3195069	0.044
19461	7.933	1017100	2887748	0.059
19500	9.755	1273539	2971638	0.071
19513	8.469	1110230	2963301	0.062
19539	9.135	1132214	2812449	0.067
20081	2.233	330630	2915326	0.019
20124	5.001	720772	3142098	0.038
20140	5.948	944581	3510755	0.045
20160	7.198	913531	2842164	0.054
20175	7.559	1028737	3056595	0.056
20188	8.153	1243431	3440186	0.060
20205	8.805	2379243	6120056	0.065
21436	-0.161	82557	6275244	0.002
21546	5.755	1093811	4191694	0.043
21564	11.340	2276511	4599180	0.082
21603	8.428	1177190	3156499	0.062
21630	13.598	1742557	2955369	0.098
21640	11.957	1582178	3037601	0.087
21653	11.957	1155197	2217912	0.087
23320	2.693	317766	2394849	0.022
23339	3.836	487883	2701690	0.030
23359	6.647	782831	2623922	0.050
23390	5.517	428388	1706743	0.042
23413	7.243	5505399	17027960	0.054
23435	4.842	378474	1699292	0.037
23438	4.856	245223	1098217	0.037
25961	-0.352	17773	3444979	0.001
26081	-0.428	4928	2536463	0.000
26155	-0.435	3436	2053149	0.000
26206	-0.421	4116	1814687	0.000
26226	-0.300	21248	2901877	0.001
27064	-0.439	2871	1935606	0.000
27106	4.249	1742409	8806092	0.033
27135	4.598	555198	2612748	0.035
27186	6.489	517740	1774796	0.049
27224	9.361	728755	1768581	0.069
27229	7.278	668537	2058499	0.054
QC_高_1_150506114043	660.452	435185890	15447019	4.695
QC_低_1_150506112054	41.893	28271647	15914440	0.296
QC_中_1_150506113049	176.768	110777325	14852088	1.243
QC_高_2	666.689	82150225	2888204	4.741
QC_高_3	750.310	97111711	3027264	5.347
QC_低_2	59.321	7953162	3170574	0.418
QC_低_3	42.049	3274694	1836588	0.297
QC_中_2	188.111	27973649	3523808	1.323
QC_中_3	207.865	23539310	2682660	1.462

[0259]

[0260]

Std_1_150506091206	4.715	3382129	15558800	0.036
Std_2_150506092201	10.198	6944239	15530643	0.075
Std_3_150506093155	20.520	13113426	14905147	0.147
Std_4_150506094149	61.006	41603966	16130492	0.430
Std_5_150506095143	52.335	33708040	15218576	0.369
Std_6_150506100138	100.981	64831809	15215929	0.710
Std_7_150506101134	239.435	164606137	16277076	1.685
Std_8_150506102128	400.008	254165419	14991752	2.826
Std_9_150506103122	512.940	315263074	14461814	3.633
Std_10_150506104117	751.782	473125498	14719297	5.357
Std_11_150506105111	989.021	602805977	14168882	7.091
Std_12_150506110106	1254.549	755234278	13899320	9.056

[0261] 患者样品中的他莫昔芬定量和响应。

[0262]

他莫昔芬			
样品 ID	计算的浓度(ng/mL)	响应	ISTD 面积
18768	0.19	11350	8657179
18788	64.52	2071277	6179811
18824	75.45	2323692	5927027
18837	118.82	3493130	5650329
18865	134.03	4231612	6064968
18873	125.15	4035948	6196900
18885	54.09	5012052	17841365
20434	0.25	29490	17918878
20478	0.05	15176	24669280
20484	39.16	3465206	17038973
20511	51.28	4521960	16978931
20515	58.91	5194907	16978612
20564	62.95	5586963	17086731
20573	71.94	6062564	16221260
20581	58.71	4699760	15412475
20601	78.44	6699955	16436717
20647	137.89	10249638	14278153
20661	106.10	9245452	16755833
20689	90.43	7455218	15860377
20704	116.51	9830326	16218100
26619	0.07	10074	14455436
26690	0.18	20386	15879616
26756	34.95	2383129	13131665
26777	44.56	2534522	10951927
26801	63.56	2682884	8125969
26826	48.06	1933458	7746196
26837	0.29	12406	6671459
26853	54.28	1547378	5488947
26864	55.06	1556148	5441919
26878	41.41	1545348	7185485
26936	40.27	1394728	6669012
26952	27.71	1107256	7694108
26958	0.33	16221	7897622
26978	19.13	754743	7589060
27009	50.25	1927906	7387061
27011	36.56	1358366	7154478
27022	49.21	1655736	6478414
27045	48.06	1561893	6258393
27067	49.26	1517871	5933913
27080	48.76	1474533	5822771
27084	40.15	1262719	6055936

[0263]

27413	0.25	8576	5300227
27446	26.64	793351	5733720
27482	38.93	1066943	5277298
27526	65.81	1659523	4854108
27539	66.06	1601415	4666695
3002	0.26	7653	4493100
30031	12.60	296745	4522346
30043	30.38	776495	4921844
30079	33.53	811130	4658023
30105	26.33	941949	6886006
30116	20.53	705407	6611936
30127	36.97	1165680	6071292
6420	0.61	36915	10553272
6482	18.90	991389	10091984
6497	33.76	1545743	8815779
6510	18.08	687863	7318004
6521	14.28	572749	7707224
6535	56.47	2235005	7619942
6549	60.89	2473508	7820955
Std_1	5.07	368746	13870144
Std_2	9.87	743436	14447818
Std_3	20.91	1577523	14518514
Std_4	61.61	4389679	13716703
Std_5	50.98	3886987	14681961
Std_6	98.50	7499571	14642835
Std_7	232.22	18185150	14991747
Std_8	401.17	31914385	15135753
Std_9	504.67	38342009	14399860
Std_10	761.87	53303371	13136206
Std_11	1028.75	70717814	12781973
Std_12	1221.75	91208237	13784726
低 QC_1	37.88	2612589	13281768
低 QC_2	37.79	2103909	10721385
低 QC_3	39.37	1299297	6355004
中 QC_1	195.63	12368756	12119500
中 QC_2	208.87	9917798	9097656
中 QC_3	192.21	6176283	6160378
高 QC_1	753.79	47482016	11830479
高 QC_2	783.21	37796034	9053718
高 QC_3	792.09	22732114	5382465

[0264] 对他莫昔芬的第二组数据

他莫昔芬				
文件名	计算的浓度	响应	ISTD 响应	响应比率
19066	3.701	535351	21932598	0.004
19142	46.038	4826863	18743658	0.043
19157	42.676	4468571	18698711	0.040
19175	70.899	7177323	18180212	0.066
19183	40.556	3795801	16700119	0.038
19198	50.601	4877479	17253561	0.047
19208	48.961	4130546	15094531	0.046
19278	112.000	10718988	17223765	0.104
19306	109.572	7039806	11562039	0.101
19309	12.404	588320	8141233	0.012
19324	116.499	3251398	5023090	0.108
19360	115.255	2918929	4558052	0.107
19384	69.683	1852847	4774541	0.065

[0265]

19393	93.264	2389964	4609258	0.086
19397	58.819	1228203	3743936	0.055
19419	64.295	1435152	4005502	0.060
19443	65.809	1333605	3637172	0.061
19461	76.288	1478646	3482622	0.071
19500	76.305	1542766	3632836	0.071
19513	68.110	1283532	3383306	0.063
19539	45.479	803096	3156336	0.042
20081	32.732	624362	3390153	0.031
20124	48.263	1018603	3775475	0.045
20140	68.004	1470256	3881451	0.063
20160	64.933	1272861	3517926	0.060
20175	75.348	1428138	3405371	0.070
20188	89.929	2033491	4066576	0.083
20205	70.704	2541456	6455164	0.066
21436	1.476	85028	6980140	0.002
21546	48.585	1345694	4955204	0.045
21564	95.890	2607984	4892543	0.089
21603	63.763	1355947	3815715	0.059
21630	84.113	1611409	3444209	0.078
21640	82.497	1572414	3426332	0.076
21653	50.235	829879	2956721	0.047
23320	40.814	567630	2481819	0.038
23339	56.680	920885	2911936	0.053
23359	82.388	947509	2067360	0.076
23390	56.566	728329	2307661	0.053
23413	62.246	4437177	12788110	0.058
23435	39.294	493294	2238856	0.037
23438	38.475	344868	1597971	0.036
25961	0.037	17722	4142657	0.001
26081	-0.254	6716	2510216	0.000
26155	-0.439	4001	2413366	0.000
26206	0.050	11022	2534035	0.001
26226	-0.200	14415	4846489	0.000
27064	-0.023	9656	2445806	0.001
27106	42.931	2980808	12399985	0.040
27135	50.710	917164	3237516	0.047
27186	52.669	544080	1849951	0.049
27224	69.349	849916	2200587	0.064
27229	43.288	561047	2314994	0.040
QC_高_1_150506114043	665.297	75125747	19977315	0.627
QC_低_1_150506112054	42.707	4685691	19592959	0.040
QC_中_1_150506113049	191.494	19331542	18158006	0.177
QC_高_2	702.467	14501479	3646902	0.663
QC_高_3	693.744	14196581	3616342	0.654
QC_低_2	56.305	1102329	3508672	0.052
QC_低_3	44.334	546776	2203665	0.041
QC_中_2	195.004	4267239	3935737	0.181
QC_中_3	231.177	3406054	2647533	0.214
Std_1_150506091206	4.730	590077	19625944	0.005
Std_2_150506092201	10.057	1163202	19597467	0.010
Std_3_150506093155	20.691	2175560	18458380	0.020
Std_4_150506094149	57.908	6569960	20338991	0.054
Std_5_150506095143	52.677	5527146	18790321	0.049
Std_6_150506100138	104.641	10935888	18805047	0.097
Std_7_150506101134	240.132	26496831	19823070	0.223
Std_8_150506102128	403.963	42234460	18680230	0.377
Std_9_150506103122	521.039	53364854	18220106	0.488

Std_10_150506104117	745.879	78023680	18448605	0.705
Std_11_150506105111	957.878	98106705	17914330	0.913
Std_12_150506110106	1277.813	136400695	18438987	1.233

[0268] 患者数据概括

样品 ID #	N-DM-他莫昔芬		N-DM-4'-OH-他莫昔芬		4-OH-他莫昔芬		4'-OH-他莫昔芬	
	他莫昔芬	昔芬	他莫昔芬	吲哚昔芬	诺吲哚昔芬	芬	昔芬	
19066	3.701	2.065	0.766	1.391	8.564	0.332	0.303	
19142	46.038	5.193	0.916	4.316	-2.102	1.047	1.579	
19157	42.676	5.814	0.831	5.240	-5.625	1.054	1.838	
19175	70.899	15.766	2.934	26.761	-0.471	1.779	3.419	
19183	40.556	6.688	1.480	6.161	0.910	1.378	1.895	
19198	50.601	8.157	1.345	6.282	0.341	1.217	2.053	
19208	48.961	5.735	0.691	6.009	-2.520	0.753	1.938	
19278	112.000	23.120	4.595	39.457	4.901	2.840	6.753	
19306	109.572	27.789	5.282	37.314	3.408	3.227	6.685	
19309	12.404	6.095	1.611	3.442	-5.207	0.765	1.328	
19324	116.499	19.251	4.073	35.628	2.215	2.209	5.933	
19360	115.255	24.238	4.243	44.038	0.195	2.461	6.746	
19384	69.683	19.202	3.648	37.655	-0.326	1.757	3.972	
19393	93.264	17.748	2.821	35.239	-0.774	1.565	5.312	
19397	58.819	4.674	0.193	5.816	-8.771	1.414	1.563	
19419	64.295	5.292	0.194	7.615	-5.833	1.386	2.243	
19443	65.809	5.792	0.251	8.806	-6.791	1.407	1.866	
19461	76.288	7.933	0.467	12.942	-5.208	1.592	2.490	
19500	76.305	9.755	0.569	15.373	-3.262	1.611	2.593	
19513	68.110	8.469	0.692	16.571	-4.032	1.350	2.550	
19539	45.479	9.135	0.760	17.872	0.679	1.142	1.572	
20081	32.732	2.233	0.296	2.256	-5.750	0.447	0.586	
[0269]	20124	48.263	5.001	0.518	4.950	0.254	1.023	1.781
	20140	68.004	5.948	0.494	7.486	1.612	0.996	1.899
	20160	64.933	7.198	0.477	8.130	-16.105	0.868	1.828
	20175	75.348	7.559	0.634	8.067	-10.658	0.645	1.554
	20188	89.929	8.153	0.847	10.347	-1.477	1.275	1.898
	20205	70.704	8.805	0.660	8.673	-3.083	0.855	2.902
	21436	1.476	-0.161	-0.119	0.085	-2.327	0.075	0.117
	21546	48.585	5.755	0.213	1.539	-3.604	0.371	1.348
	21564	95.890	11.340	0.705	3.078	-9.549	0.658	2.889
	21603	63.763	8.428	0.655	2.686	-2.349	0.546	2.569
	21630	84.113	13.598	1.362	4.806	-5.337	0.615	4.485
	21640	82.497	11.957	1.328	3.512	-3.461	0.600	4.175
	21653	50.235	11.957	1.349	3.711	-5.925	0.688	2.931
	23320	40.814	2.693	0.290	0.784	-7.143	0.646	0.548
	23339	56.680	3.836	-0.075	3.599	-16.431	0.917	1.272
	23359	82.388	6.647	0.278	5.589	-7.287	1.174	2.257
	23390	56.566	5.517	0.254	4.420	-22.698	1.011	1.908
	23413	62.246	7.243	0.584	6.938	-2.949	0.976	2.272
	23435	39.294	4.842	0.390	4.922	2.446	0.571	2.232
	23438	38.475	4.856	0.431	5.276	3.548	0.655	1.798
	25961	0.037	-0.352	-0.108	0.072	-10.194	0.075	0.253
	26081	-0.254	-0.428	-0.133	0.063	1.379	0.023	-0.023
	26155	-0.439	-0.435	-0.163	NA	-18.043	0.001	0.064
	26206	0.050	-0.421	-0.083	0.015	-6.995	0.062	0.544
	26226	-0.200	-0.300	-0.150	NA	-2.778	0.054	0.210
	27064	-0.023	-0.439	-0.122	0.013	9.386	0.056	0.026
	27106	42.931	4.249	0.148	4.712	-5.857	1.267	1.523
	27135	50.710	4.598	0.264	5.862	-13.584	0.958	1.867
[0270]	27186	52.669	6.489	0.189	7.137	-13.796	0.874	2.309
	27224	69.349	9.361	0.934	14.139	-11.367	1.390	2.862
	27229	43.288	7.278	0.562	12.816	-9.654	1.055	2.767

[0271] 实施例5:额外的临床定量和响应研究

[0272] 实施例1-3的标准操作方案被用于定量患者样品中的他莫昔芬及其代谢物，并与他莫昔芬响应相关联。

[0273] 4'-羟基他莫昔芬

[0274]

4'-羟基他莫昔芬								
样品 ID	指定浓度	% Diff	计算的浓度	水平	响应	ISTD 响应	响应比率	RT
Std_1	0.800	-19	0.650	1	18875	2072069	0.002	3.3169
Std_2	1.600	4	1.671	2	51081	2234410	0.004	3.3316
Std_3	3.200	21	3.866	3	113684	2168822	0.009	3.3309
Std_4	10.000	-11	8.924	4	271360	2253046	0.020	3.3313
Std_5	8.000	4	8.305	5	256942	2291669	0.019	3.3313
Std_6	16.000	0	15.936	6	476695	2221478	0.036	3.3310
Std_7	40.000	-3	38.805	7	1195727	2297958	0.087	3.3309
Std_8	64.000	4	66.462	8	1978710	2229656	0.148	3.3314
Std_9	80.000	6	84.720	9	2500818	2216656	0.188	3.3313
Std_10	120.000	-10	108.549	10	3532184	2452070	0.240	3.3313
Std_11	160.000	4	166.177	11	5013004	2292376	0.364	3.3309
Std_12	200.000	0	199.566	12	6005444	2297913	0.436	3.3310
QC_低_1	2.000	26	2.528	1 低	79280	2304249	0.006	3.3026
QC_低_2	2.000	11	2.212	1 低	77290	2564284	0.005	3.3597
QC_低_3	2.000	6	2.110	1 低	87323	3034648	0.005	3.3885
QC_中_1	40.000	1	40.300	2 中	1299131	2404628	0.090	3.3167
QC_中_2	40.000	-5	38.185	2 中	1228576	2399191	0.085	3.3596
QC_中_3	40.000	5	42.171	2 中	1549585	2741809	0.094	3.3888
QC_高_1	100.000	1	101.497	3 高	3219275	2387664	0.225	3.3173
QC_高_2	100.000	-7	92.799	3 高	3020319	2446947	0.206	3.3600
QC_高_3	100.000	1	100.902	3 高	3751385	2798463	0.223	3.3884
45301	NA	NA	4.590	NA	155747	2505735	0.010	3.3310
45390	NA	NA	8.253	NA	322666	2896059	0.019	3.3454
45466	NA	NA	3.246	NA	127068	2883372	0.007	3.3314
45485	NA	NA	0.591	NA	22294	2680691	0.001	3.3315
45569	NA	NA	0.019	NA	1596	2641180	0.000	3.4171
45634	NA	NA	3.033	NA	121975	2960336	0.007	3.3453
45717	NA	NA	4.887	NA	196316	2967875	0.011	3.3457
45750	NA	NA	2.940	NA	119665	2995645	0.007	3.3460
45752	NA	NA	6.298	NA	255549	3001506	0.014	3.3457
45798	NA	NA	2.022	NA	91673	3323059	0.005	3.3453
45800	NA	NA	5.486	NA	225841	3043295	0.012	3.3453
45810	NA	NA	3.438	NA	133315	2857926	0.008	3.3457
45825	NA	NA	6.583	NA	260550	2928766	0.015	3.3453
45835	NA	NA	3.962	NA	156772	2918803	0.009	3.3461
45867	NA	NA	3.108	NA	123680	2929971	0.007	3.3457
45946	NA	NA	5.147	NA	199901	2869775	0.012	3.3457
46037	NA	NA	5.643	NA	230964	3026251	0.013	3.3453
46147	NA	NA	8.247	NA	335804	3016126	0.019	3.3601
46153	NA	NA	3.098	NA	119539	2841244	0.007	3.3458
46180	NA	NA	3.884	NA	153272	2910985	0.009	3.3453

[0275]

46213	NA	NA	2.493	NA	109506	3227714	0.006	3.3603
46221	NA	NA	3.541	NA	130860	2723957	0.008	3.3745
46283	NA	NA	3.892	NA	138762	2629759	0.009	3.3601
46301	NA	NA	5.251	NA	186491	2624655	0.012	3.3743
46428	NA	NA	3.622	NA	132933	2705965	0.008	3.3746
46442	NA	NA	2.922	NA	114861	2893174	0.007	3.3744
46453	NA	NA	2.527	NA	99000	2879043	0.006	3.3601
46484	NA	NA	3.743	NA	144129	2839205	0.008	3.3747
46518	NA	NA	3.108	NA	113910	2698427	0.007	3.3747
46541	NA	NA	4.711	NA	181415	2844378	0.011	3.3740
46548	NA	NA	4.970	NA	190113	2826310	0.011	3.3740
46606	NA	NA	2.090	NA	76649	2689489	0.005	3.3744
46667	NA	NA	10.765	NA	461374	3177987	0.024	3.3740
46717	NA	NA	7.253	NA	304387	3106739	0.016	3.3744
46731	NA	NA	4.273	NA	182477	3152075	0.010	3.3744
46735	NA	NA	2.919	NA	137705	3471886	0.007	3.3744
46749	NA	NA	3.876	NA	174803	3326210	0.009	3.3884
46841	NA	NA	3.195	NA	152289	3510357	0.007	3.3884
46859	NA	NA	6.391	NA	308879	3575840	0.014	3.3888
46870	NA	NA	3.938	NA	187297	3508553	0.009	3.3741
46896	NA	NA	6.647	NA	310768	3459381	0.015	3.3744
46915	NA	NA	0.314	NA	15189	3317417	0.001	3.3884
B1121	NA	NA	-0.011	NA	712	3604644	0.000	3.3889
B423	NA	NA	7.737	NA	286757	2744489	0.017	3.3456
B599	NA	NA	5.042	NA	193874	2841340	0.011	3.3457
B614	NA	NA	3.958	NA	161177	3004219	0.009	3.3454
B651	NA	NA	3.046	NA	114124	2758319	0.007	3.3740
B702	NA	NA	3.499	NA	121390	2557001	0.008	3.3748
4'-羟基他莫昔芬								
样品 ID	指定浓度	% Diff	计算的浓度	水平	响应	ISTD 响应	响应比率	RT
Std_1	0.800	5	0.840	1	35249	2958711	0.002	3.3003
Std_2	1.600	8	1.735	2	72861	2980562	0.004	3.3093
Std_3	3.200	-2	3.124	3	141591	3225973	0.007	3.3200
Std_4	10.000	-5	9.538	4	424861	3179029	0.022	3.3208
Std_5	8.000	-3	7.745	5	355442	3274330	0.018	3.3195
Std_6	16.000	-4	15.293	6	734203	3429193	0.036	3.3091
Std_7	40.000	-4	38.406	7	1779515	3315673	0.089	3.3088
Std_8	64.000	3	65.945	8	2961260	3219341	0.153	3.3187
Std_9	80.000	3	82.622	9	3780953	3284353	0.192	3.3205
Std_10	120.000	-2	117.460	10	5720657	3503326	0.272	3.3206
Std_11	160.000	2	163.231	11	7179921	3173352	0.377	3.3199
Std_12	200.000	-1	197.662	12	9562222	3497821	0.456	3.3209
OC_低_2	2.000	27	2.535	1 低	32917	923798	0.006	3.3201
OC_低_2	2.000	-2	1.964	1 低	64960	2349338	0.005	3.3408
QC_低_1	2.000	3	2.061	1 低	97498	3361269	0.005	3.3205
QC_低_3	2.000	12	2.234	1 低	28941	920883	0.005	3.3500
QC_中_1	40.000	-4	38.547	2 中	1884050	3497570	0.090	3.3195
QC_中_2	40.000	-2	39.081	2 中	566023	1036456	0.091	3.3303
QC_中_2	40.000	-14	34.202	2 中	182282	381263	0.080	3.3413
QC_中_3	40.000	-7	37.337	2 中	341288	654060	0.087	3.3406
QC_高_1	100.000	-5	94.884	3 高	4598348	3480962	0.220	3.3193
QC_高_2	100.000	-3	96.711	3 高	1251484	929592	0.224	3.3315
QC_高_2	100.000	-4	95.878	3 高	578257	433233	0.222	3.3402
QC_高_3	100.000	6	105.842	3 高	892150	605869	0.245	3.3395

[0276]

46917	NA	NA	6.294	NA	359107	4069111	0.015	3.3105
46951	NA	NA	6.037	NA	358297	4232608	0.014	3.3187
46960	NA	NA	4.332	NA	259114	4262102	0.010	3.3205
46990	NA	NA	3.019	NA	186373	4393941	0.007	3.3299
47076	NA	NA	4.647	NA	286503	4393808	0.011	3.3313
47148	NA	NA	3.378	NA	203309	4284871	0.008	3.3213
47204	NA	NA	4.003	NA	246164	4381015	0.009	3.3207
47223	NA	NA	5.265	NA	329471	4461284	0.012	3.3197
47259	NA	NA	4.429	NA	280965	4520722	0.010	3.3307
47262	NA	NA	2.216	NA	146133	4688581	0.005	3.3298
47271	NA	NA	3.533	NA	210174	4237018	0.008	3.3204
47285	NA	NA	2.812	NA	167507	4239139	0.007	3.3209
47287	NA	NA	4.284	NA	247990	4124588	0.010	3.3198
47294	NA	NA	6.148	NA	304761	3535140	0.014	3.3299
47296	NA	NA	6.503	NA	415945	4561599	0.015	3.3196
47362	NA	NA	6.575	NA	217818	2362652	0.015	3.3205
47398	NA	NA	1.552	NA	56103	2564963	0.004	3.3303
47408	NA	NA	4.236	NA	140137	2356955	0.010	3.3298
47429	NA	NA	2.437	NA	61808	1804049	0.006	3.3213
47478	NA	NA	6.839	NA	146298	1525812	0.016	3.3309
47507	NA	NA	5.091	NA	72042	1008788	0.012	3.3297
47512	NA	NA	5.454	NA	74965	979958	0.013	3.3307
47547	NA	NA	8.056	NA	116192	1029098	0.019	3.3290
47555	NA	NA	3.667	NA	57301	1112989	0.009	3.3297
47583	NA	NA	6.473	NA	86404	952010	0.015	3.3196
47586	NA	NA	5.818	NA	76240	934334	0.014	3.3410
47626	NA	NA	3.746	NA	45479	864793	0.009	3.3094
47629	NA	NA	3.136	NA	29948	679734	0.007	3.3413
47633	NA	NA	3.606	NA	26615	525691	0.008	3.3304
47674	NA	NA	0.093	NA	847	585035	0.000	3.3612
47696	NA	NA	3.824	NA	250106	4658812	0.009	3.3297
47715	NA	NA	5.750	NA	261070	3237523	0.013	3.3313
B109	NA	NA	1.524	NA	14768	687552	0.004	3.3488
B124	NA	NA	8.718	NA	30895	252876	0.020	3.3412
B138	NA	NA	3.821	NA	75737	1411978	0.009	3.3510
B151	NA	NA	4.594	NA	57488	891738	0.011	3.3414
B174	NA	NA	2.520	NA	26797	756341	0.006	3.3405
B209	NA	NA	6.388	NA	48930	546310	0.015	3.3391
B211	NA	NA	3.127	NA	38515	876857	0.007	3.3300
B218	NA	NA	3.539	NA	36919	742987	0.008	3.3303
B249	NA	NA	5.207	NA	21627	296085	0.012	3.3407
B348	NA	NA	3.459	NA	73040	1503576	0.008	3.3409
B379	NA	NA	6.245	NA	28271	322831	0.015	3.3412
B416	NA	NA	3.862	NA	17684	326151	0.009	3.3410
B417	NA	NA	4.720	NA	176904	2671010	0.011	3.3198
B50	NA	NA	0.111	NA	667	393861	0.000	3.3521
B77	NA	NA	4.677	NA	89665	1366217	0.011	3.3421
B793	NA	NA	5.094	NA	21269	297647	0.012	3.3317
B875	NA	NA	3.932	NA	27943	506274	0.009	3.3405
B96	NA	NA	2.546	NA	22119	617916	0.006	3.3514

[0277] N-去甲基他莫昔芬

[0278]

N-去甲基他莫昔芬							
样品 ID	指定浓度	% Diff	计算的浓度	水平	响应	ISTD 响应	响应比率
Std_1	5.000	0	4.995	1	2214356	10007701	0.037
Std_2	10.000	-1	9.920	2	4350445	10345933	0.070

[0279]

Std_3	20.000	1	20.214	3	8828632	10550159	0.139	4.6408
Std_4	62.500	-5	59.587	4	24912812	10256233	0.405	4.6413
Std_5	50.000	3	51.472	5	22282634	10606046	0.350	4.6412
Std_6	100.000	1	101.387	6	42220636	10250550	0.686	4.6409
Std_7	250.000	-3	241.804	7	101199824	10335393	1.632	4.6408
Std_8	400.000	5	419.552	8	164136702	9675655	2.827	4.6413
Std_9	500.000	2	508.595	9	207205488	10081408	3.426	4.6412
Std_10	750.000	-4	722.443	10	297647976	10206088	4.861	4.6412
Std_11	1000.000	0	995.302	11	411465548	10253258	6.688	4.6408
Std_12	1250.000	1	1262.236	12	512184551	10075081	8.473	4.6409
QC_低_1	40.000	5	41.976	1 低	18949835	11037046	0.286	4.6412
QC_低_2	40.000	3	41.137	1 低	18965589	11268913	0.281	4.6695
QC_低_3	40.000	-1	39.797	1 低	20961957	12869496	0.271	4.6841
QC_中_1	200.000	0	200.142	2 中	86969927	10724951	1.352	4.6410
QC_中_2	200.000	-2	195.105	2 中	82826081	10476833	1.318	4.6695
QC_中_3	200.000	-3	194.728	2 中	94847560	12020557	1.315	4.6843
QC_高_1	800.000	1	806.621	3 高	349559336	10739364	5.425	4.6272
QC_高_2	800.000	-4	766.892	3 高	321869979	10399085	5.159	4.6699
QC_高_3	800.000	-3	772.284	3 高	369290721	11848163	5.195	4.6839
45301	NA	NA	26.273	NA	11841632	10945501	0.180	4.6552
45390	NA	NA	39.710	NA	18654553	11477691	0.271	4.6553
45466	NA	NA	14.131	NA	7051102	11934357	0.098	4.6556
45485	NA	NA	2.104	NA	1235242	11839387	0.017	4.6558
45569	NA	NA	-0.438	NA	17606	11822707	0.000	4.6553
45634	NA	NA	18.338	NA	9228298	12127381	0.127	4.6552
45717	NA	NA	10.770	NA	5532916	12163713	0.076	4.6556
45750	NA	NA	4.916	NA	2717384	12460010	0.036	4.6559
45752	NA	NA	23.367	NA	12033795	12478509	0.161	4.6699
45798	NA	NA	8.081	NA	4514702	13045004	0.058	4.6695
45800	NA	NA	12.381	NA	6600043	12691932	0.087	4.6552
45810	NA	NA	21.579	NA	10724905	12022578	0.149	4.6557
45825	NA	NA	33.817	NA	17048836	12292179	0.231	4.6696
45835	NA	NA	11.219	NA	5770806	12199963	0.079	4.6704
45867	NA	NA	12.834	NA	6456515	11992891	0.090	4.6699
45946	NA	NA	12.791	NA	6297921	11736675	0.089	4.6557
46037	NA	NA	10.380	NA	5360503	12208515	0.073	4.6695
46147	NA	NA	44.324	NA	21087917	11638790	0.302	4.6700
46153	NA	NA	13.246	NA	6744190	12151619	0.093	4.6700
46180	NA	NA	13.893	NA	7099200	12215198	0.097	4.6696
46213	NA	NA	13.928	NA	7116545	12214797	0.097	4.6702
46221	NA	NA	26.106	NA	11555669	10748057	0.179	4.6701
46283	NA	NA	24.324	NA	10709139	10676283	0.167	4.6843
46301	NA	NA	29.768	NA	14013373	11455981	0.204	4.6842
46428	NA	NA	9.931	NA	4563811	10842547	0.070	4.6845
46442	NA	NA	6.573	NA	3284257	11519780	0.048	4.6843
46453	NA	NA	14.676	NA	7224761	11788779	0.102	4.6844
46484	NA	NA	15.352	NA	6937804	10836949	0.107	4.6846
46518	NA	NA	5.940	NA	2822979	10878008	0.043	4.6846
46541	NA	NA	12.145	NA	5456620	10689596	0.085	4.6839
46548	NA	NA	17.369	NA	7686125	10648745	0.120	4.6839
46606	NA	NA	13.382	NA	6230069	11114932	0.093	4.6843
46667	NA	NA	54.075	NA	26635133	12073060	0.368	4.6839
46717	NA	NA	32.189	NA	15985951	12099953	0.220	4.6843
46731	NA	NA	23.463	NA	11781079	12167379	0.161	4.6843
46735	NA	NA	10.658	NA	6231222	13836352	0.075	4.6844
46749	NA	NA	18.278	NA	10047672	13245981	0.126	4.6839
46841	NA	NA	23.201	NA	12927666	13499605	0.160	4.6839
46859	NA	NA	35.736	NA	20430737	13949932	0.244	4.6843

[0280]

样品 ID	指定浓度	% Diff	计算的浓度	水平	响应	ISTD 响应	响应比率	RT
46870	NA	NA	9.464	NA	5495150	13667994	0.067	4.6840
46896	NA	NA	39.389	NA	22095261	13704056	0.269	4.6843
46915	NA	NA	1.258	NA	945809	13492832	0.012	4.6839
B1121	NA	NA	-0.449	NA	14423	13610861	0.000	4.6845
B423	NA	NA	33.052	NA	15825521	11670269	0.226	4.6556
B599	NA	NA	15.587	NA	7789173	11988574	0.108	4.6556
B614	NA	NA	14.595	NA	7250764	11894417	0.102	4.6553
B651	NA	NA	17.086	NA	8096715	11398887	0.118	4.6839
B702	NA	NA	20.529	NA	8668370	10203235	0.142	4.6847
N-去甲基他莫昔芬								
Std_1	5.000	4	5.216	1	3035366	12894595	0.039	4.6451
Std_2	10.000	5	10.513	2	6039685	13277968	0.076	4.6539
Std_3	20.000	0	19.997	3	12196051	14385916	0.141	4.6542
Std_4	62.500	-6	58.667	4	34713350	14166401	0.408	4.6556
Std_5	50.000	-2	48.758	5	29854945	14637029	0.340	4.6434
Std_6	100.000	-3	96.677	6	60835111	15109059	0.671	4.6533
Std_7	250.000	-1	247.393	7	150417601	14628708	1.714	4.6430
Std_8	400.000	5	418.186	8	249322031	14341070	2.898	4.6422
Std_9	500.000	0	502.301	9	311783615	14926066	3.481	4.6444
Std_10	750.000	-2	736.267	10	481407377	15705917	5.109	4.6445
Std_11	1000.000	0	1004.915	11	593251935	14160635	6.982	4.6440
Std_12	1250.000	0	1248.606	12	768772647	14749010	8.687	4.6449
OC_低_2	40.000	-11	35.438	1 低	5014390	3370741	0.248	4.6642
OC_低_2	40.000	-1	39.697	1 低	8530728	5126252	0.277	4.6752
QC_低_1	40.000	0	40.102	1 低	25849688	15378255	0.280	4.6547
QC_低_3	40.000	4	41.700	1 低	5035346	2882014	0.291	4.6636
QC_中_1	200.000	-6	187.687	2 中	122092292	15647367	1.300	4.6539
QC_中_2	200.000	-22	156.276	2 中	19686199	3029159	1.083	4.6544
QC_中_2	200.000	-6	187.708	2 中	9278718	1189027	1.301	4.6760
QC_中_3	200.000	-7	185.679	2 中	14183336	1837368	1.287	4.6646
QC_高_1	800.000	-5	756.162	3 高	475031778	15088636	5.247	4.6434
QC_高_2	800.000	-16	674.720	3 高	70649330	2515953	4.680	4.6456
QC_高_2	800.000	-8	733.618	3 高	46860519	1534366	5.090	4.6643
QC_高_3	800.000	-6	751.226	3 高	64370878	2058125	5.213	4.6634
46917	NA	NA	26.132	NA	18119897	16442596	0.184	4.6552
46951	NA	NA	17.249	NA	12118193	16511132	0.122	4.6630
46960	NA	NA	18.233	NA	13027133	16815396	0.129	4.6548
46990	NA	NA	4.714	NA	3672603	17112987	0.036	4.6638
47076	NA	NA	17.044	NA	12399477	17092640	0.121	4.6554
47148	NA	NA	10.751	NA	7738928	16653008	0.077	4.6557
47204	NA	NA	21.609	NA	15138607	16552674	0.152	4.6551
47223	NA	NA	26.069	NA	18575235	16896149	0.183	4.6536
47259	NA	NA	24.482	NA	17901150	17318645	0.172	4.6653
47262	NA	NA	11.522	NA	8873081	17865097	0.083	4.6639
47271	NA	NA	16.032	NA	11167382	16337683	0.114	4.6551
47285	NA	NA	10.523	NA	6632132	14567325	0.076	4.6551
47287	NA	NA	7.253	NA	4150522	12977664	0.053	4.6644
47294	NA	NA	23.672	NA	10097368	10096633	0.167	4.6642
47296	NA	NA	25.731	NA	18048131	16627998	0.181	4.6639
47362	NA	NA	30.720	NA	9623565	7447965	0.215	4.6651
47398	NA	NA	11.900	NA	2953091	5764235	0.085	4.6647
47408	NA	NA	14.802	NA	2642033	4176803	0.105	4.6641
47429	NA	NA	11.723	NA	2739959	5425673	0.084	4.6662

[0281]

47478	NA	NA	26.901	NA	5450199	4806728	0.189	4.6650
47507	NA	NA	25.265	NA	3608824	3385136	0.178	4.6642
47512	NA	NA	22.956	NA	2507451	2583917	0.162	4.6653
47547	NA	NA	39.779	NA	5279817	3166205	0.278	4.6629
47555	NA	NA	15.859	NA	2083193	3080093	0.113	4.6742
47583	NA	NA	8.888	NA	929424	2398272	0.065	4.6641
47586	NA	NA	30.921	NA	3210173	2468503	0.217	4.6650
47626	NA	NA	18.322	NA	1864197	2394881	0.130	4.6640
47629	NA	NA	5.135	NA	450948	1943285	0.039	4.6761
47633	NA	NA	12.866	NA	967726	1751989	0.092	4.6645
47674	NA	NA	-0.454	NA	874	1612859	0.000	4.6644
47696	NA	NA	16.209	NA	3169773	4588361	0.115	4.6641
47715	NA	NA	13.470	NA	1656231	2868681	0.096	4.6758
B109	NA	NA	11.432	NA	1033667	2097056	0.082	4.6825
B124	NA	NA	14.692	NA	692056	1101989	0.105	4.6754
B138	NA	NA	22.437	NA	1400162	1475589	0.158	4.6752
B151	NA	NA	21.416	NA	1047332	1155265	0.151	4.6656
B174	NA	NA	10.349	NA	412904	921568	0.075	4.6644
B209	NA	NA	14.006	NA	798577	1331885	0.100	4.6731
B211	NA	NA	11.346	NA	432864	884514	0.082	4.6748
B218	NA	NA	14.915	NA	990100	1553714	0.106	4.6751
B249	NA	NA	15.747	NA	589399	877488	0.112	4.6749
B348	NA	NA	15.742	NA	1252157	1864674	0.112	4.6755
B379	NA	NA	16.374	NA	789263	1131237	0.116	4.6754
B416	NA	NA	13.889	NA	652860	1097759	0.099	4.6655
B417	NA	NA	17.747	NA	4252133	5635185	0.126	4.6645
B50	NA	NA	-0.344	NA	10474	2062412	0.001	4.6659
B77	NA	NA	13.213	NA	997904	1760839	0.094	4.6666
B793	NA	NA	16.843	NA	766191	1068454	0.120	4.6764
B875	NA	NA	19.567	NA	1696007	2043385	0.138	4.6748
B96	NA	NA	9.888	NA	952563	2220513	0.071	4.6755

[0282] 他莫昔芬

[0283]

他莫昔芬									
样品 ID	指定浓度	% Diff	计算的浓度	水平	响应	ISTD 响应	样品类型	响应比率	RT
Std_1	5.000	-5	4.772	1	359548	11850488	Std Bracket 样品	0.005	4.8747
Std_2	10.000	0	10.034	2	715154	12408704	Std Bracket 样品	0.010	4.8751
Std_3	20.000	4	20.855	3	1400493	12310503	Std Bracket 样品	0.019	4.8744
Std_4	62.500	-6	58.586	4	3787383	12232259	Std Bracket 样品	0.052	4.8748
Std_5	50.000	8	53.761	5	3508560	12329561	Std Bracket 样品	0.047	4.8748
Std_6	100.000	-3	97.395	6	6307063	12335431	Std Bracket 样品	0.085	4.8745
Std_7	250.000	-2	245.182	7	15411820	12028313	Std Bracket 样品	0.214	4.8744
Std_8	400.000	4	417.365	8	25925506	11879210	Std Bracket 样品	0.364	4.8749
Std_9	500.000	3	514.348	9	31812253	11817737	Std Bracket 样品	0.449	4.8748
Std_10	750.000	-5	709.105	10	45628283	12268396	Std Bracket 样品	0.620	4.8748

[0284]

Std_11	1000.000	1	1008.577	11	66892579	12598429	Std Bracket 样品	0.885	4.8601
Std_12	1250.000	1	1257.491	12	77548728	11676394	Std Bracket 样品	1.107	4.8601
QC_低_1	40.000	1	40.559	1 低	2820699	13057549	QC 样品	0.036	4.8604
QC_低_2	40.000	-6	37.761	1 低	2690867	13354380	QC 样品	0.034	4.9031
QC_低_3	40.000	-11	35.695	1 低	2960468	15518087	QC 样品	0.032	4.9177
QC_中_1	200.000	3	205.744	2 中	13931187	12953193	QC 样品	0.179	4.8602
QC_中_2	200.000	-9	182.179	2 中	12123620	12726226	QC 样品	0.159	4.9032
QC_中_3	200.000	-6	187.142	2 中	14410318	14726719	QC 样品	0.163	4.9035
QC_高_1	800.000	3	820.859	3 高	54350709	12607050	QC 样品	0.719	4.8607
QC_高_2	800.000	-9	729.436	3 高	48823606	12758558	QC 样品	0.638	4.9035
QC_高_3	800.000	-6	750.663	3 高	55810349	14168310	QC 样品	0.657	4.9032
45301	NA	NA	130.875	NA	9201591	13424057	未知样品	0.114	4.8745
45390	NA	NA	142.588	NA	10729349	14374421	未知样品	0.124	4.8889
45466	NA	NA	51.861	NA	3887923	14153276	未知样品	0.046	4.8892
45485	NA	NA	2.025	NA	225794	14029301	未知样品	0.003	4.8893
45569	NA	NA	-0.642	NA	31725	13993172	未知样品	0.000	4.9032
45634	NA	NA	79.422	NA	6087679	14568254	未知样品	0.070	4.8888
45717	NA	NA	114.657	NA	8769809	14590327	未知样品	0.100	4.8892
45750	NA	NA	26.715	NA	2100131	14567323	未知样品	0.024	4.8895
45752	NA	NA	103.765	NA	7994477	14684389	未知样品	0.091	4.8892
45798	NA	NA	35.068	NA	2844990	15171845	未知样品	0.031	4.8888
45800	NA	NA	50.405	NA	3867320	14476922	未知样品	0.045	4.8888
45810	NA	NA	115.360	NA	8718130	14416627	未知样品	0.101	4.8893
45825	NA	NA	179.654	NA	13173726	14022261	未知样品	0.157	4.8889
45835	NA	NA	116.025	NA	8544018	14048402	未知样品	0.101	4.8896
45867	NA	NA	90.584	NA	6772504	14231363	未知样品	0.079	4.8892
45946	NA	NA	68.180	NA	5068384	14099973	未知样品	0.060	4.8893
46037	NA	NA	122.733	NA	9267700	14411275	未知样品	0.107	4.8888
46147	NA	NA	245.606	NA	18005272	14028174	未知样品	0.214	4.8892
46153	NA	NA	64.050	NA	4709356	13932869	未知样品	0.056	4.8893
46180	NA	NA	45.657	NA	3482346	14361051	未知样品	0.040	4.8888
46213	NA	NA	39.700	NA	3002720	14193252	未知样品	0.035	4.8894
46221	NA	NA	60.817	NA	4132298	12864807	未知样品	0.054	4.9037
46283	NA	NA	106.601	NA	7203546	12882631	未知样品	0.093	4.9036
46301	NA	NA	175.670	NA	12247590	13331077	未知样品	0.153	4.9035
46428	NA	NA	102.971	NA	7021703	12996179	未知样品	0.090	4.9037
46442	NA	NA	34.971	NA	2612135	13967304	未知样品	0.031	4.9036
46453	NA	NA	76.528	NA	5324388	13217410	未知样品	0.067	4.9036
46484	NA	NA	134.492	NA	9125489	12957248	未知样品	0.117	4.9038
46518	NA	NA	32.697	NA	2256501	12878575	未知样品	0.029	4.9182
46541	NA	NA	77.359	NA	4843270	11895464	未知样品	0.068	4.9175
46548	NA	NA	85.387	NA	5732477	12770877	未知样品	0.075	4.9032
46606	NA	NA	59.848	NA	4199528	13282068	未知样品	0.053	4.9179
46667	NA	NA	135.598	NA	10414841	14668087	未知样品	0.118	4.9032
46717	NA	NA	182.112	NA	14165239	14874821	未知样品	0.159	4.9036
46731	NA	NA	145.655	NA	10828856	14203833	未知样品	0.127	4.9036
46735	NA	NA	60.560	NA	5245978	16400049	未知样品	0.053	4.9180
46749	NA	NA	97.135	NA	8098485	15881133	未知样品	0.085	4.9032
46841	NA	NA	91.310	NA	7725533	16106190	未知样品	0.080	4.9032
46859	NA	NA	129.621	NA	11198473	16494335	未知样品	0.113	4.9036

[0285]

46870	NA	NA	94.153	NA	7837005	15850306	未知样品	0.082	4.9176
46896	NA	NA	152.754	NA	13132709	16429150	未知样品	0.133	4.9035
46915	NA	NA	2.000	NA	257251	16113116	未知样品	0.003	4.9032
B1121	NA	NA	-0.601	NA	39714	16006905	未知样品	0.000	4.9181
B423	NA	NA	140.264	NA	10248102	13955854	未知样品	0.122	4.8748
B599	NA	NA	68.107	NA	5070892	14121922	未知样品	0.060	4.8892
B614	NA	NA	74.326	NA	5545621	14169095	未知样品	0.065	4.8889
B651	NA	NA	63.727	NA	4449989	13231237	未知样品	0.056	4.9175
B702	NA	NA	67.581	NA	4315968	12111629	未知样品	0.059	4.9040

样品 ID	指定浓度	计算的浓度	% Diff	水平	响应	ISTD 响应	响应比率	RT
Std_1	5.000	5.166	3	1	518618	15827044	0.005	4.8732
Std_2	10.000	10.599	6	2	987999	15876927	0.010	4.8716
Std_3	20.000	19.658	-2	3	1961473	17615708	0.019	4.8825
Std_4	62.500	60.153	-4	4	5563829	16808158	0.055	4.8734
Std_5	50.000	48.987	-2	5	4721538	17459086	0.045	4.8716
Std_6	100.000	96.775	-3	6	9592859	18106874	0.088	4.8713
Std_7	250.000	244.797	-2	7	23979787	17971445	0.222	4.8711
Std_8	400.000	412.508	3	8	40252034	17905472	0.375	4.8703
Std_9	500.000	509.298	2	9	49965048	17996378	0.463	4.8726
Std_10	750.000	732.247	-2	10	78874481	19736612	0.666	4.8726
Std_11	1000.000	1014.448	1	11	96247175	17353278	0.924	4.8823
Std_12	1250.000	1242.858	-1	12	128307307	18853095	1.134	4.8731
OC_低_2	40.000	41.992	5	1 低	775940	3337584	0.039	4.8924
OC_低_2	40.000	33.880	-15	1 低	743748	3945978	0.031	4.8930
QC_低_1	40.000	38.644	-3	1 低	3934913	18359852	0.036	4.8829
QC_低_3	40.000	42.899	7	1 低	775947	3268415	0.040	4.8917
QC_中_1	200.000	189.461	-5	2 中	19360578	18735738	0.172	4.8820
QC_中_2	200.000	186.560	-7	2 中	3045361	2992744	0.170	4.8825
QC_中_2	200.000	201.031	1	2 中	1686040	1537992	0.183	4.8938
QC_中_3	200.000	187.608	-6	2 中	2096153	2048464	0.171	4.8928
QC_高_1	800.000	769.738	-4	3 高	78604327	18706868	0.700	4.8716
QC_高_2	800.000	705.358	-12	3 高	10431828	2710267	0.642	4.8840
QC_高_2	800.000	721.156	-10	3 高	5900132	1499181	0.656	4.8925
QC_高_3	800.000	819.576	2	3 高	10644697	2378535	0.746	4.8814
46917	NA	114.854	NA	NA	12137244	19328077	0.105	4.8730
46951	NA	142.801	NA	NA	14998177	19234280	0.130	4.8807
46960	NA	98.319	NA	NA	10565017	19631305	0.090	4.8829
46990	NA	28.847	NA	NA	3132543	19434679	0.027	4.8920
47076	NA	101.708	NA	NA	11142969	20020581	0.093	4.8835
47148	NA	59.043	NA	NA	6308156	19409932	0.054	4.8838
47204	NA	102.845	NA	NA	10718957	19047492	0.094	4.8833
47223	NA	78.569	NA	NA	8469906	19653465	0.072	4.8817
47259	NA	114.884	NA	NA	12650349	20139926	0.105	4.8935
47262	NA	46.850	NA	NA	5288079	20429903	0.043	4.8920
47271	NA	82.980	NA	NA	8646221	19006812	0.076	4.8834
47285	NA	54.159	NA	NA	4680113	15679142	0.050	4.8833
47287	NA	36.896	NA	NA	2820080	13767116	0.034	4.8823
47294	NA	84.735	NA	NA	5185004	11164296	0.077	4.8923
47296	NA	104.447	NA	NA	10852415	18991199	0.095	4.8817
47362	NA	115.191	NA	NA	4816356	7647588	0.105	4.8932
47398	NA	28.116	NA	NA	905707	5760762	0.026	4.8929
47408	NA	102.226	NA	NA	2846054	5087819	0.093	4.8923
47429	NA	56.922	NA	NA	1821271	5809718	0.052	4.8843
47478	NA	143.152	NA	NA	3596365	4600874	0.130	4.8931
47507	NA	131.205	NA	NA	2452209	3421199	0.119	4.8923

[0286]

47512	NA	85.263	NA	NA	1482894	3173362	0.078	4.8935
47547	NA	221.439	NA	NA	3947988	3270236	0.201	4.8910
47555	NA	72.270	NA	NA	1217277	3067942	0.066	4.8920
47583	NA	42.391	NA	NA	594900	2535249	0.039	4.8922
47586	NA	136.423	NA	NA	2212374	2969176	0.124	4.8932
47626	NA	84.268	NA	NA	1417562	3069017	0.077	4.8921
47629	NA	42.703	NA	NA	531982	2250912	0.039	4.9043
47633	NA	80.594	NA	NA	794839	1798467	0.074	4.8826
47674	NA	-0.750	NA	NA	1647	2363729	0.000	4.9231
47696	NA	119.835	NA	NA	3332289	5087393	0.109	4.8923
47715	NA	132.525	NA	NA	1832445	2531225	0.121	4.9040
B109	NA	24.561	NA	NA	393995	2856321	0.023	4.9004
B124	NA	87.045	NA	NA	431391	904445	0.079	4.9035
B138	NA	97.370	NA	NA	877117	1645556	0.089	4.9034
B151	NA	94.329	NA	NA	715445	1385149	0.086	4.8937
B174	NA	56.169	NA	NA	511797	1654158	0.052	4.8925
B209	NA	152.886	NA	NA	1473081	1765109	0.139	4.8909
B211	NA	52.935	NA	NA	329416	1128693	0.049	4.8927
B218	NA	77.648	NA	NA	1039019	2439216	0.071	4.8930
B249	NA	91.092	NA	NA	597510	1197560	0.083	4.8929
B348	NA	65.394	NA	NA	867110	2412290	0.060	4.8935
B379	NA	149.254	NA	NA	984468	1208202	0.136	4.8933
B416	NA	137.946	NA	NA	873145	1158959	0.126	4.8937
B417	NA	119.721	NA	NA	3160264	4829324	0.109	4.8927
B50	NA	-0.596	NA	NA	3075	2010696	0.000	4.9146
B77	NA	65.086	NA	NA	805769	2252079	0.060	4.8948
B793	NA	102.335	NA	NA	726520	1297409	0.093	4.8942
B875	NA	81.439	NA	NA	1183494	2650382	0.074	4.8927
B96	NA	60.352	NA	NA	974518	2934438	0.055	4.8933

[0287] 患者数据概括

[0288]

样品 ID#	4'-OH- 他莫昔			N-DM-4'-OH 他莫		
	他莫昔芬	4-OH-他莫昔芬	芬	N-DM-他莫昔芬	昔芬	吲哚昔芬
45301	<u>130.875</u>	<u>1.778</u>	<u>4.590</u>	<u>26.273</u>	<u>3.852</u>	<u>19.943</u>
45390	<u>142.588</u>	<u>2.672</u>	<u>8.253</u>	<u>39.710</u>	<u>9.206</u>	<u>17.691</u>
45466	<u>51.861</u>	<u>0.965</u>	<u>3.246</u>	<u>14.131</u>	<u>3.310</u>	<u>15.559</u>
45485	<u>2.025</u>	<u>0.487</u>	<u>0.591</u>	<u>2.104</u>	<u>1.092</u>	<u>1.168</u>
45569	<u>-0.642</u>	<u>NA</u>	<u>0.019</u>	<u>-0.438</u>	<u>-0.222</u>	<u>NA</u>
45634	<u>79.422</u>	<u>0.873</u>	<u>3.033</u>	<u>18.338</u>	<u>2.705</u>	<u>14.921</u>
45717	<u>114.657</u>	<u>2.677</u>	<u>4.887</u>	<u>10.770</u>	<u>2.395</u>	<u>60.815</u>
45750	<u>26.715</u>	<u>0.612</u>	<u>2.940</u>	<u>4.916</u>	<u>2.489</u>	<u>5.976</u>
45752	<u>103.765</u>	<u>1.911</u>	<u>6.298</u>	<u>23.367</u>	<u>5.130</u>	<u>12.995</u>
45798	<u>35.068</u>	<u>0.740</u>	<u>2.022</u>	<u>8.081</u>	<u>1.968</u>	<u>3.777</u>
45800	<u>50.405</u>	<u>1.669</u>	<u>5.486</u>	<u>12.381</u>	<u>6.013</u>	<u>12.760</u>
45810	<u>115.360</u>	<u>1.866</u>	<u>3.438</u>	<u>21.579</u>	<u>3.861</u>	<u>32.991</u>
45825	<u>179.654</u>	<u>1.142</u>	<u>6.583</u>	<u>33.817</u>	<u>5.314</u>	<u>20.421</u>
45835	<u>116.025</u>	<u>2.009</u>	<u>3.962</u>	<u>11.219</u>	<u>1.776</u>	<u>29.102</u>
45867	<u>90.584</u>	<u>1.537</u>	<u>3.108</u>	<u>12.834</u>	<u>2.016</u>	<u>29.304</u>
45946	<u>68.180</u>	<u>1.175</u>	<u>5.147</u>	<u>12.791</u>	<u>3.843</u>	<u>16.281</u>
46037	<u>122.733</u>	<u>2.761</u>	<u>5.643</u>	<u>10.380</u>	<u>2.595</u>	<u>59.095</u>
46147	<u>245.606</u>	<u>1.436</u>	<u>8.247</u>	<u>44.324</u>	<u>5.977</u>	<u>24.870</u>
46153	<u>64.050</u>	<u>1.205</u>	<u>3.098</u>	<u>13.246</u>	<u>2.827</u>	<u>17.213</u>
46180	<u>45.657</u>	<u>0.924</u>	<u>3.884</u>	<u>13.893</u>	<u>4.240</u>	<u>6.037</u>
46213	<u>39.700</u>	<u>2.014</u>	<u>2.493</u>	<u>13.928</u>	<u>3.511</u>	<u>7.792</u>
46221	<u>60.817</u>	<u>1.115</u>	<u>3.541</u>	<u>26.106</u>	<u>5.312</u>	<u>16.512</u>
46283	<u>106.601</u>	<u>1.252</u>	<u>3.892</u>	<u>24.324</u>	<u>4.666</u>	<u>12.331</u>
46301	<u>175.670</u>	<u>1.076</u>	<u>5.251</u>	<u>29.768</u>	<u>5.016</u>	<u>9.789</u>
46428	<u>102.971</u>	<u>1.898</u>	<u>3.622</u>	<u>9.931</u>	<u>1.865</u>	<u>25.805</u>
						<u>3.573</u>

[0289]

<u>46442</u>	<u>34.971</u>	<u>0.620</u>	<u>2.922</u>	<u>6.573</u>	<u>2.995</u>	<u>6.342</u>	<u>3.827</u>
<u>46453</u>	<u>76.528</u>	<u>0.864</u>	<u>2.527</u>	<u>14.676</u>	<u>2.028</u>	<u>13.113</u>	<u>2.850</u>
<u>46484</u>	<u>134.492</u>	<u>1.441</u>	<u>3.743</u>	<u>15.352</u>	<u>2.667</u>	<u>30.740</u>	<u>4.162</u>
<u>46518</u>	<u>32.697</u>	<u>0.721</u>	<u>3.108</u>	<u>5.940</u>	<u>3.264</u>	<u>8.837</u>	<u>6.699</u>
<u>46541</u>	<u>77.359</u>	<u>1.187</u>	<u>4.711</u>	<u>12.145</u>	<u>3.176</u>	<u>17.268</u>	<u>3.617</u>
<u>46548</u>	<u>85.387</u>	<u>1.205</u>	<u>4.970</u>	<u>17.369</u>	<u>5.486</u>	<u>7.076</u>	<u>3.513</u>
<u>46606</u>	<u>59.848</u>	<u>0.842</u>	<u>2.090</u>	<u>13.382</u>	<u>2.749</u>	<u>9.943</u>	<u>3.175</u>
<u>46667</u>	<u>135.598</u>	<u>5.743</u>	<u>10.765</u>	<u>54.075</u>	<u>16.979</u>	<u>23.458</u>	<u>12.284</u>
<u>46717</u>	<u>182.112</u>	<u>1.902</u>	<u>7.253</u>	<u>32.189</u>	<u>5.665</u>	<u>22.140</u>	<u>5.021</u>
<u>46731</u>	<u>145.655</u>	<u>0.965</u>	<u>4.273</u>	<u>23.463</u>	<u>5.254</u>	<u>9.207</u>	<u>3.454</u>
<u>46735</u>	<u>60.560</u>	<u>1.081</u>	<u>2.919</u>	<u>10.658</u>	<u>2.891</u>	<u>17.339</u>	<u>4.412</u>
<u>46749</u>	<u>97.135</u>	<u>1.764</u>	<u>3.876</u>	<u>18.278</u>	<u>3.681</u>	<u>25.845</u>	<u>4.007</u>
<u>46841</u>	<u>91.310</u>	<u>1.679</u>	<u>3.195</u>	<u>23.201</u>	<u>3.203</u>	<u>43.515</u>	<u>4.586</u>
<u>46859</u>	<u>129.621</u>	<u>3.643</u>	<u>6.391</u>	<u>35.736</u>	<u>7.708</u>	<u>21.258</u>	<u>8.215</u>
<u>46870</u>	<u>94.153</u>	<u>2.574</u>	<u>3.938</u>	<u>9.464</u>	<u>2.031</u>	<u>59.243</u>	<u>5.910</u>
<u>46896</u>	<u>152.754</u>	<u>1.602</u>	<u>6.647</u>	<u>39.389</u>	<u>7.929</u>	<u>9.876</u>	<u>5.884</u>
<u>46915</u>	<u>2.000</u>	<u>0.189</u>	<u>0.314</u>	<u>1.258</u>	<u>0.712</u>	<u>2.050</u>	<u>3.135</u>
<u>B1121</u>	<u>-0.601</u>	<u>0.014</u>	<u>-0.011</u>	<u>-0.449</u>	<u>-0.140</u>	<u>0.264</u>	<u>0.617</u>
<u>B423</u>	<u>140.264</u>	<u>2.679</u>	<u>7.737</u>	<u>33.052</u>	<u>5.703</u>	<u>42.457</u>	<u>11.239</u>
<u>B599</u>	<u>68.107</u>	<u>0.976</u>	<u>5.042</u>	<u>15.587</u>	<u>4.554</u>	<u>6.927</u>	<u>2.742</u>
<u>B614</u>	<u>74.326</u>	<u>1.309</u>	<u>3.958</u>	<u>14.595</u>	<u>3.299</u>	<u>26.725</u>	<u>6.162</u>
<u>B651</u>	<u>63.727</u>	<u>0.571</u>	<u>3.046</u>	<u>17.086</u>	<u>4.085</u>	<u>9.597</u>	<u>5.964</u>
<u>B702</u>	<u>67.581</u>	<u>1.861</u>	<u>3.499</u>	<u>20.529</u>	<u>4.310</u>	<u>24.278</u>	<u>7.953</u>

4'-OH- 他莫昔芬 N-DM-4'-OH 他莫昔芬 哌哚昔芬 诺哌哚昔芬

样品 ID#	他莫昔芬	4-OH-他莫昔芬	芬	N-DM-他莫昔芬	昔芬	哌哚昔芬	诺哌哚昔芬
46917	114.854	1.781	6.294	26.132	5.430	10.963	3.918
46951	142.801	2.110	6.037	17.249	3.246	40.458	7.199
46960	98.319	0.564	4.332	18.233	3.288	9.167	4.594
46990	28.847	0.516	3.019	4.714	2.314	5.317	1.989
47076	101.708	1.806	4.647	17.044	2.692	28.357	4.324
47148	59.043	0.966	3.378	10.751	2.377	19.781	4.055
47204	102.845	0.580	4.003	21.609	3.480	11.477	6.512
47223	78.569	1.250	5.265	26.069	6.264	17.728	5.223
47259	114.884	0.793	4.429	24.482	4.635	14.089	3.709
47262	46.850	0.562	2.216	11.522	2.477	9.176	3.248
47271	82.980	1.230	3.533	16.032	3.110	20.053	3.197
47285	54.159	0.606	2.812	10.523	2.169	8.497	2.922
47287	36.896	0.913	4.284	7.253	2.942	11.271	5.726
47294	84.735	1.479	6.148	23.672	4.107	28.117	8.311
47296	104.447	1.532	6.503	25.731	5.416	11.705	5.398
47362	115.191	1.411	6.575	30.720	5.126	22.343	4.939
47398	28.116	0.550	1.552	11.900	1.966	10.628	3.597
47408	102.226	2.128	4.236	14.802	2.134	38.171	3.988
47429	56.922	0.848	2.437	11.723	2.483	20.228	7.582
47478	143.152	1.224	6.839	26.901	6.114	14.565	7.589
47507	131.205	0.642	5.091	25.265	4.416	7.048	3.479
47512	85.263	0.779	5.454	22.956	5.723	5.756	2.200
47547	221.439	1.777	8.056	39.779	6.325	22.285	5.877
47555	72.270	0.968	3.667	15.859	3.213	11.421	0.709
47583	42.391	1.163	6.473	8.888	3.863	10.629	7.439
47586	136.423	1.214	5.818	30.921	5.091	7.639	2.995
47626	84.268	0.511	3.746	18.322	3.172	8.915	9.121
47629	42.703	0.374	3.136	5.135	2.413	5.126	2.355
47633	80.594	0.784	3.606	12.866	1.604	23.162	6.992
47674	-0.750	-0.071	0.093	-0.454	-0.234	0.223	2.439
47696	119.835	1.648	3.824	16.209	2.188	32.499	4.597
47715	132.525	1.562	5.750	13.470	2.948	24.293	4.958

[0290]

B109	24.561	0.040	1.524	11.432	2.366	1.434	2.485
B124	87.045	1.935	8.718	14.692	3.990	25.290	6.882
B138	97.370	1.675	3.821	22.437	2.896	37.164	4.369
B151	94.329	0.461	4.594	21.416	3.940	7.651	3.439
B174	56.169	1.006	2.520	10.349	1.803	9.252	3.782
B209	152.886	1.928	6.388	14.006	2.088	33.909	33.557
B211	52.935	0.557	3.127	11.346	2.399	11.457	0.686
B218	77.648	1.382	3.539	14.915	2.274	19.591	2.085
B249	91.092	0.929	5.207	15.747	2.646	18.802	1.890
B348	65.394	0.420	3.459	15.742	2.069	10.935	1.837
B379	149.254	1.016	6.245	16.374	3.163	32.589	6.254
B416	137.946	1.436	3.862	13.889	1.218	26.686	0.898
B417	119.721	1.334	4.720	17.747	2.352	18.884	0.363
B50	-0.596	-0.104	0.111	-0.344	-0.128	NA	0.088
B77	65.086	0.589	4.677	13.213	4.478	4.298	NA
B793	102.335	1.034	5.094	16.843	3.572	17.569	1.393
B875	81.439	0.557	3.932	19.567	3.907	10.613	2.350
B96	60.352	0.437	2.546	9.888	2.496	14.510	15.071

[0291] 本文中提到或引用的文章、专利、专利申请以及所有其它文献和可得到的电子信息的内容通过引用以它们的全部并入,如同每个单独的出版物被具体地和单独地指示通过引用被并入的同等程度。申请人保留将来自任何这样的文章、专利、专利申请或其它实体和电子文献的任意和全部材料和信息实体上并入该申请的权利。

[0292] 本文中说明性描述的方法可以在本文中没有具体公开的任意一个或多个要素、一个或多个限制不存在的情况下适当地实践。因此,例如,术语“包括 (comprising)”、“包含 (including)”、“含有 (containing)”等应当宽泛而非限制性地理解。额外地,本文中采用的术语和表达已经被用作描述性的而非限制性的术语,并且非旨在使用这样的术语和表达而排除显示和描述的特征或其部分的等效形式,但是应当认识到,在要求保护的发明的范围内各种修改是可能的。因此,应当理解,尽管已经通过优选实施方式和任选的特征具体地公开了本发明,但是本文中公开的其中体现的本发明的修改和变化可以由本领域技术人员采用,并且这样的修改和变化被认为在本发明的范围内。

[0293] 本文中已经宽泛地和一般性地描述了本发明。落入一般公开内容的较窄种类和子属分组中的每个也构成方法的一部分。这包括具有从种类中移除任意主题的附带条件或否定限制的方法的一般描述,而不管是否删除的材料在本文中被具体陈述。

[0294] 其他实施方式在所附权利要求内。另外,当方法的特征或方面以马库什组描述时,本领域技术人员将认识到,本发明也由此以马库什组的任意个体成员或成员的子组描述。