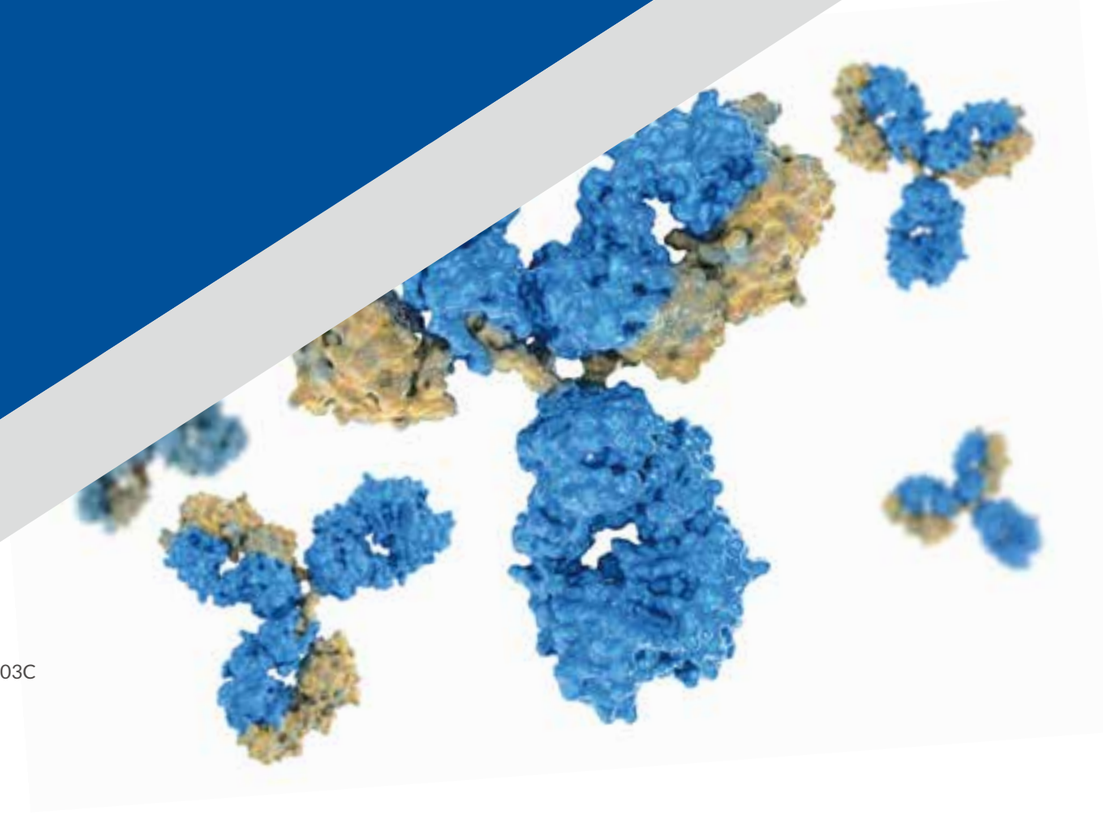
PRINTED IN CHINA

DANAHER

丹纳赫 生命科学
生物制药整体解决方案
BIOPHARMA



LSC-003C

DANAHER
中国上海市长宁区福泉北路 518 号 10 座
Building 10, 518 North Fuquan Road, Changning District, Shanghai, China

关于丹纳赫
ABOUT DANAHER

丹纳赫是全球科学和技术的创新者，致力于帮助我们的客户在全球各地应对复杂的挑战和改善生活品质。我们在最前沿和富有吸引力的领域拥有众多世界一流的品牌。我们是一支超过 59000 名员工的多样化团队，遵循同一个文化 — 丹纳赫商业系统（DBS），该体系引领我们始终在日益激烈的商业竞争中处于领先地位。

2019 年 6 月 1 日，丹纳赫生命科学平台正式成立。新的“中国模式”将更有力的支持丹纳赫旗下各运营公司在中国的发展。随着中国改革开放的深化和结构化调整，中国正在加速产业升级换代，从生命科学基础研究到生物制药产业的发展、从精准医学研究到临床转化，诸多领域都被列为国家发展规划的重点方向之一。同时，政府新的医疗保健法规和政策环境也发生了深刻变革，从而要求跨国公司加速本地化发展。在这样高速发展的时代之下，丹纳赫生命科学平台的成立与时俱进，不仅进一步增强团队竞争力和凝聚力，为中国的产业升级添砖加瓦，而且也为丹纳赫在中国长久的发展打下更为坚实的基础。

目前，丹纳赫生命科学包括 IDT、贝克曼库尔特生命科学、美谷分子、SCIEX、艾杰尔 -飞诺美、徕卡显微系统、颇尔等七家公司,为食品安全、环境保护、法医检测、临床检查等应用市场客户提供先进的产品、技术和解决方案；为蛋白质、生物药和化学药物等分析提供创新的技术和分析诊断工具；为生命科学研究的客户提供包括仪器、试剂、软件和技术服务在内的一体化科学解决方案。

2020
生物制药整体解决方案

1 抗体研发

靶点发现和选择	07
先导抗体产生	12
先导抗体优化	20
抗体鉴定	23

2 工艺开发和临床前研究

工程细胞株开发	29
小试工艺开发	34
中试工艺放大	36
QC 分析方法建立	38
药理和药效学研究	39

3 工艺放大和临床研究

GMP 生产制造	43
QC 测试放行（合规性）	51
临床药效药理研究	55

4 商业化生产

供应链与技术支持	59
快速扩大产能	61
先进技术应用与工艺变更	62

01

ANTIBODY
DISCOVERY

抗体研发

- 靶点发现和选择
- 先导抗体产生
- 先导抗体优化
- 抗体鉴定

增强新药创制能力，加快单克隆抗体药物的研究，重点开发治疗恶性肿瘤的抗体药物，突破生物技术药物产业化的技术瓶颈，开发自主知识产权产品，抢占世界生物技术制药的制高点，这是国家十二五规划中明确提出的战略和方向。从单抗抗肿瘤药物的研发环节来看，主要分为靶点发现和确认、抗体发现、抗体优化以及抗体鉴定 4 个部分。丹纳赫生命科学为抗体研发阶段的关键环节，抗体发现与鉴定，提供更快、更优、更全面的整体解决方案，是您的抗体研发一站式合作伙伴。

靶点发现和选择

基因水平、转录水平、蛋白水平发现和确认药物靶点
以及抗原的制备

靶点
发现和确认

靶点发现和特征鉴定是从发现可能的治疗靶点（基因 / 蛋白质）的功能及其在疾病中的作用开始。靶点发现之后是靶点所涉及的分子机制的研究。一个好的靶点应该是有效的，安全的，符合临床和商业要求的，并且是“可成药的”。靶点验证表明，分子靶点直接参与疾病过程，对靶点的调节可能具有治疗作用。靶点验证最重要的准则是采用多验证方法。

丹纳赫生命科学平台可以提供从基因水平、转录水平、蛋白水平到细胞水平的众多主流先进技术应用和产品，如基因芯片、CRISPR/Cas9、Genomics、transcriptomics、Proteomics、Bioinformatics、HTS、基因敲除、反义寡核苷酸技术、RNAi、噬菌体展示技术、蛋白芯片技术、酵母三杂交技术等。

靶点发现的方法

- **利用生物信息学的数据挖掘 , 识别 , 选择和优先排序潜在疾病靶点**
- **遗传关联：**遗传多态性及其与疾病的关系
- **表达谱分析：**mRNA/ 蛋白水平的变化
- **信号通路和表型分析：**体外细胞机制研究
- **功能筛选：**基因敲低、敲除或使用靶点特异性工具

靶点确认的方法

- **靶基因的遗传操作（体外）：**敲除基因技术（shRNA，siRNA， miRNA；CRISPR，TALENs，ZFNs；突变基因的病毒转染）
- **抗体：**高亲和力与靶点相互作用并阻断其功能
- **化学基因组学 :** 化学方法阻断基因组编码蛋白质功能

基因水平相关产品及应用

二代测序、 qPCR，基因打靶、 CRISPR 基因编辑

Lotus™ 文库构建试剂盒

提供快速简便灵活的文库构建工作流程，兼容 IDT 的定制接头套件和各类 xGen 靶向捕获产品。

二代测序文库构建用接头

创新设计搭配高灵活性的定制方案，全面适配各类测序平台。

xGen™ 基因组靶向捕获方案

集捕获探针，封阻序列和洗脱试剂为一体，可以在包括高 GC 含量的困难基因组区域实现目标的高均一性覆盖

xGen™ 全外显子捕获试剂盒

高质量探针合成结合优化后的设计算法，进一步提高对全外显子组区域的覆盖以及测序的均一性和可重复性。

Biomek 自动化工作站

Biomek 液体处理工作站能自动化完成 DNA、RNA 等多水平的 NGS 文库构建、基因编辑，同时完成高通量分子克隆构建及筛选工作，帮助研发过程实现高通量、标准化、数据可追踪性和自动化。

Echo 525 纳升级声波移液系统

Echo 纳升级声波移液系统帮助完成高通量基因打靶、qPCR、NGS 文库构建等工作。微量化反应体系的精准移液，帮助客户节省 10 倍及以上的试剂成本。

Leica 显微切割 LMD6/7

NGS 的样本准备，从病理样本、细胞样本或涂片中，切割、收集特定组织、细胞，进行下游基因组、转录组、蛋白组、或代谢组水平的分析及验证，专利重力非接触收集模式，精准、无污染。同时可配备自动高通量切割及收集模式。

Leica DMi8 显微操作平台

CRISPR/Cas9 胚胎显微注射，提供稳定、灵活、符合人体工学设计的显微镜平台，以及用于细胞可视化的各种反差观察方法，可与自由选择的显微操作器相结合。无需切换物镜即可放大缩小，便于持续锁定特定细胞。

Alt-R™ CRISPR 基因编辑系统

Alt-R CRISPR 基因编辑系统基于对天然 CRISPR 系统的各个关键组分的优化，在编辑的效率和精确性方面相较传统的 CRISPR 方法有着巨大的优势。Alt-R CRISPR 系统提供了市面上最为全面和多样的化学修饰引导 RNA, 结合 IDT 独有的高保真 Cas9 蛋白酶 HiFi 和高活力 Cas12a Ultra 蛋白酶，可以在多样化的研究体系中获得稳定，高效和精确的基因编辑。

QPix 微生物克隆筛选系统

噬菌体展示流程中需要挑取大量大肠杆菌，利用 QPix 微生物克隆筛选系统自动化系统代替手工挑取，可以在短时间内获得并处理大量大肠杆菌克隆，从而避免丢失阳性克隆。

GenePix 基因芯片扫描仪

利用基于芯片进行药物靶点的确认，当药物引起细胞代谢及形态变化后，造成基因表达上的变化，可以推测药物的作用机制，评价药物活性及毒性作用，GenePix 4400A 高密度微阵列芯片，采用 2.5um 分辨率技术，大大促进了复杂疾病转录水平的测定能力，结合 GenePix Pro 和 Acuity Microarray 软件可将这些数据与与疾病相关的信息整合在一起进行分析，可以大大节约靶点筛选的时间和成本。

蛋白水平相关产品及应用

蛋白芯片、小分子大分子水平相互作用、蛋白样品制备

GenePix 蛋白芯片扫描仪

利用蛋白芯片技术可以从正常细胞和病变细胞的蛋白质变化发现疾病相关蛋白，这些蛋白经研究后可能成为药物新靶点，但蛋白质组的数量和复杂程度更高，数量远超基因的数量，GenePix 4400A 多通道激光检测仪器或 GenePix 4000B 的双通道激光同时检测技术，并结合芯片堆板机自动化方案提高其分析效率。

SpectraMax iD5 多功能酶标仪

高通量筛选：生物制药关键挑战是靶点的发现和鉴定，蛋白质靶点中包括酶靶点、细胞信号传导受体（如GPCR受体）、结构蛋白质（如离子通道）和调节因子等，利用 SpectraMax iD5 支持基础 ELISA 和基于 TRF 的 Western Blot 以及 TR-FRET(HTRF)、FP 均相靶点分析技术，结合高通量微孔板，高效、多样手段来进行靶点评价。

Optima/Avanti/Allegra/Microfuge 系列制备型离心机

多种转速离心机组合实现各类生物大分子样品的制备，多种容量转头组合实现不同通量样品制备。特定蛋白样品选择合适的离心机与转头组合，可兼顾样品富集、纯化、分离等过程，得到高纯度、高质量蛋白样品。

* 仅用于科研和工业

细胞相关产品及应用

信号通路和表型分析、体外细胞机制研究、细胞蛋白表达检测、显微成像观察

ImageXpress Pico 自动化细胞成像分析系统

高通量细胞增殖检测、细胞凋亡 / 细胞毒性、抗体结合等。将高分辨率成像和强大的分析功能结合在一起。在进行荧光成像或明场检测时，自动化细胞成像分析系统具有一系列针对基于细胞实验预置的数十种实验方案和分析模块，可以快速地开始进行实验并获得可发表级别的图像与实验结果。

ImageXpress Micro Confocal 共聚焦高内涵成像分析系统

适用于细胞生长、分化、迁移、凋亡等、蛋白表达、信号通路转导、血管生成、细胞周期、表型筛选、细胞毒性检测、3D 细胞球等高内涵成像分析。结合更高速度、灵敏度和分辨率的共聚焦成像。和宽场成像相比，使用共聚焦成像进行厚样品拍摄能实现更低的背景和更高的锐利度，并由此产生更佳的图像分割。ImageXpress Micro 共聚焦高内涵成像系统针对活细胞或者固定细胞实验能提供更佳的定量分析能力。

CytoFLEX 分析型流式细胞仪

通过对细胞多种指标的检测实现对细胞死活、周期、毒性、蛋白表达等多种快读高通量监测

Leica_SP8 共聚焦显微镜

适用于明场、相差、荧光等各种观察模式，一体化控制和拍照软件，人体工程学设计。适应各种显微观察需求。

Thunder 活细胞观察工作站

宽场的成像速度，共聚焦的分辨率水平，操作简易、便捷

Leica 正置显微镜

适用于明场、相差、DIC、荧光等各种观察模式，配套一体化控制和拍照软件，人体工程学设计。满足各类显微观察及成像需求。

抗原制备

在单克隆抗体药物研发流程中，肿瘤靶点发现和选择之后，接下来是要进行抗原制备阶段了。抗原的制备在单克隆抗体药物研发流程中属于至关重要的一个环节，抗原制备得不好，有可能得不到抗体，没有实验结果。一个良好的抗原分子量要足够大、外源性强、可降解性好且结构要尽量复杂。设计或制备不好的抗原有可能完全不能免疫出抗体来。不管是哪一种方式的抗原，纯度都是越高越好，纯度越高，非目的性免疫反应就小，目的抗体在抗血清中占的比例也就越高。而且作为抗原，不能有太强的毒性，否则动物会死亡。

抗原制备一般可分为：抗原制备方法和抗原纯化及鉴定两个方面。丹纳赫生命科学可以提供从抗原样本制备、到抗原纯化及抗原的定性鉴定三个阶段中的各种产品和应用。

抗原制备方法

- **天然抗原：**效果最好，运用反复冻融法、超声破碎法等直接从肿瘤标本中分离抗原；
- **基因重组抗原：**是指将目的基因插入载体，在原核或真核系统中表达，获得相应抗原；
- **合成性抗原：**根据蛋白的氨基酸序列，通过抗原表位分析找到抗原性好的多肽片段，通过固相合成制备抗原；
- **小分子半抗原：**分子量较小，免疫原性较弱，必须与载体连接之后才能产生免疫应答反应。

抗原纯化及鉴定方法

- **重组蛋白纯化技术：**超高速离心、镍柱纯化、偶联受体纯化、偶联抗体纯化、蛋白 A/G 纯化、分子筛、疏水层析、 离子交换等多种蛋白纯化平台，从纯度上来说，虽然要求不高，但高纯度的抗原能提高抗体获得的可能性；
- **目前纯化抗原的定性鉴定的常用方法：**有亲和层析法、双向免疫扩散、免疫电泳及聚丙稀酞胺凝胶电泳等。纯化蛋白质浓度的定量测定可用双缩脲法、酚试剂法或紫外光吸收法。

抗原制备、分离、纯化相关产品及应用

细胞培养和转染、细胞增殖和计数、蛋白分离纯化、蛋白结合、蛋白聚集和亲和力分析

Biomek 自动化液体处理工作站

Biomek 液体处理工作站自动化完成细胞培养、接种、转染等操作，实现高通量、标准化的同时减少人为操作带来的错误和污染。

Vi-CELL BLU 细胞计数及活力分析仪

Vi-CELL BLU 细胞计数及活力分析仪，全自动测试，无需人员值守，实现标准化计数和活力分析，是生物制药行业计数和活力测试的标准分析方法。

Optima AUC 分析型超速离心机

蛋白聚集体分析的标准分析方法，高精度、高灵敏度，无需对样品进行任何处理，可在自然状态下通过样品的沉降特性来分析蛋白的准确聚合状态及稳定性。

Optima 系列超速离心机

超速离心机行业知名品牌，高智能化、高安全性易于使用和维护，高离心力水平可实现多种蛋白样品的制备与纯化，丰富的转头库可覆盖不同通量样品的制备需求。

* 仅用于科研和工业

ImageXpress Pico 自动化细胞成像分析系统

高通量细胞增殖检测、计数、抗体结合等。将高分辨率成像和强大的分析功能结合在一起。在进行荧光成像或明场检测时，自动化细胞成像分析系统具有一系列针对基于细胞实验预置的数十种实验方案和分析模块，可以快速地开始进行实验并获得可发表级别的图像与实验结果。

艾杰尔 - 飞诺美 bioZen 生物制剂分析色谱柱

对抗体完整质量数，Mid-down， 电荷异构体，糖基化，以及肽谱等进行反相/体积排阻/离子交换方式的色谱分析。采用 BioTi 生物兼容硬件，可以减少不必要的次级相互作用、残留以及进样到检测之间的回收率问题，且生物兼容性好；

抗原鉴定相关产品及应用

抗原浓度检测、抗原亲和力检测

SpectraMax i3x 多功能酶标仪

集酶标检测、细胞成像、Western Blot 分析于一体的多功能检测平台，基于 TRF 技术的 Western Blot 具有灵敏度高、稳定性好等特点，可以对蛋白表达含量、结构特点进行检测和鉴定；简便、快捷、灵敏的 ELISA 可以有效、快捷地分析抗原的表达量与抗体亲和力等；此外，透射光及荧光成像下可针对不同评价要求对多种细胞进行成像和相应分析。

CytoFLEX 分析型流式细胞仪

可以直接对抗原亲和力进行高效的定性及定量检测

先导抗体产生

免疫宿主动物或人体产生治疗性的先导抗体

杂交瘤技术

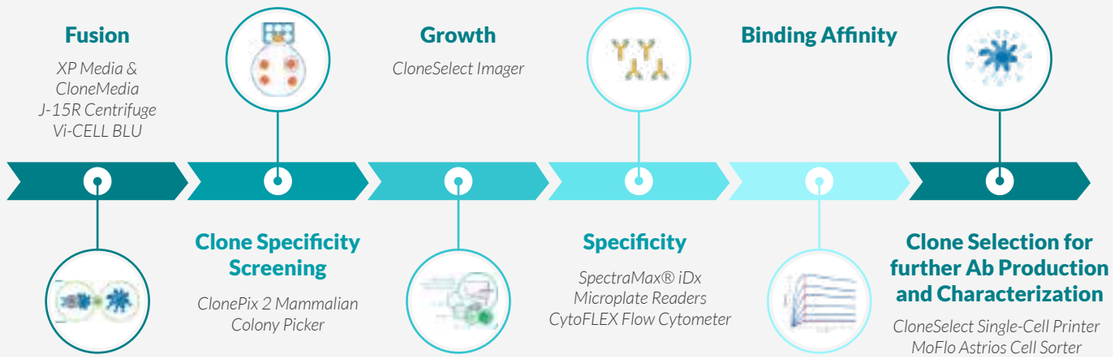
即淋巴细胞杂交瘤技术 (Hybridoma technology)，又称单克隆抗体技术。它是在体细胞融合技术基础上发展起来的。骨髓瘤细胞与免疫的动物或人脾细胞融合，形成能分泌针对该抗原的均质的高特异性的抗体 - 单克隆抗体，这种技术通称为杂交瘤技术。

杂交瘤技术的基本原理是通过融合两种细胞而同时保持两者的主要特征。这两种细胞分别是经抗原免疫的小鼠脾细胞和小鼠骨髓瘤细胞。被特异性抗原免疫的小鼠脾细胞 (B 淋巴细胞) 的主要特征是它的抗体分泌功能，但不能在体外连续培养，小鼠骨髓瘤细胞则可在培养条件下无限分裂、增殖，即具有所谓永生性。在选择培养基的作用下，只有 B 细胞与骨髓瘤细胞融合的杂交细胞才能具有持续培养的能力，形成同时具备抗体分泌功能和保持细胞永生性两种特征的细胞克隆。

半固体培养基法
Semi-solid Medium method

Workflow 可分为 6 个步骤 (杂交瘤融合、阳性克隆挑选、克隆培养、特异性筛选、亲和力筛选、单克隆分选)，以 CP2 克隆挑选系统、CSI 杂交瘤细胞生长监测和单克隆验证系统、SpectraMax 抗体特异性筛选酶标仪、SCP 单细胞分选及 BLI、SPR 抗体亲和力分析系统主配合 Vi-Cell 细胞计数、Cytoflex 分析流式系统为辅，组成一个高通量的解决，可极大地提高效率和减少筛选到有效克隆的时间以及成本。

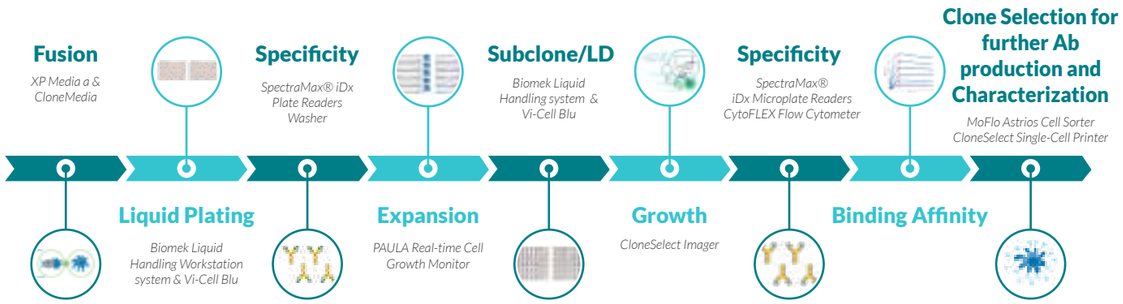
01 杂交瘤技术 WORKFLOW
半固体培养基法 (Semi-solid Medium Method)



有限稀释法
Limiting Dilution method

Workflow 通常可分为 9 个步骤（但是有时可能需要进行 3-5 轮的重复），以 Biomek 液体处理自动化工作站、Vi-Cell Blu 细胞计数仪、SpectraMax 系列酶标仪、CSI 细胞生长分析系统、SCP 单细胞分选系统及 BLI、SPR 抗体亲和力分析系统为主要核心的高通量自动化解决方案，是经典成熟的一种解决方案。

02 杂交瘤技术 WORKFLOW
有限稀释法 (Limiting Dilution Method)



关键产品及应用

ClonePix 2 细胞克隆筛选系统

杂交瘤细胞克隆筛选和亚克隆，用于筛选杂交瘤细胞、亚克隆等。相比传统的孔板有限稀释，具有高通量、自动化等优势，可以在更短时间内筛选更多克隆并更快建立起稳定的杂交瘤细胞株。

CloneSelect 单细胞分离系统

单细胞分离、分选：利用微流控技术和图像分析将单细胞高效地接种至微孔板，同时维持高细胞活率，从而显著提高单细胞克隆的比例，提高工作效率降低成本。单细胞接种的图像证据可以用于单克隆性验证，提高细胞株单克隆性的可信度。

SpectraMax iD5 多功能酶标仪

SpectraMax iD5 具有多种检测功能，其兼顾灵活的全波长检测能力和灵敏的固定波长检测方式，可通过 ELISA 方法对杂交瘤细胞进行高效筛选，其中包括目的单抗的鉴定、抗体纯化水平评价、抗体效价检测、抗体亚型测定、抗体特异性、结合位点及亲和力的检测等。

CytoFLEX 分析型流式细胞仪

通过对细胞多种指标的检测实现对细胞死活、周期、毒性、蛋白表达、抗体表达检测等多种快读高通量监测，实现抗体结合细胞水平筛选。

Biomek 自动化液体处理工作站

全自动实现细胞培养，细胞转染，有限稀释，Assay 制备，减少人工操作，避免污染，实现自动化高通量的细胞学实验，强大的数据追踪系统实现全流程数据对接，系统具有电子签名系统 (21CFR Part11）功能。

Vi-CELL BLU 细胞计数及活力分析仪

Vi-CELL BLU 细胞计数及活力分析仪实现标准化计数，为生物制药行业计数的标准分析方法

MoFlo Astrios 分选型流式细胞仪

多参数，超高速单细胞分选获得单克隆，同时保持细胞活性与功能性

CloneSelect Imager 细胞生长分析系统

细胞株单克隆性验证。快速成像，90s 完成一块 96 孔板的全板全孔成像，提供图像证据支持细胞株的单克隆性。此外，还可用于定量的汇合度分析、生长速率评估和生长曲线绘制等。

PAULA 活细胞智能成像监测仪

能适用于直接放置入 CO2 培养箱和在超净台等多种应用场景，是细胞离体培养中，细胞状态检查不可缺少的助手。具备审计功能，便于药物开发过程中的数据管理及记录。

AquaMax 洗板机

可配置用于 96 和 384 孔微孔板。既可使用预先设置好的清洗、浸泡和吸液程序，又可使用简便的触摸屏界面来创建个性化的多步骤洗板程序。对于细胞水平测定，该洗板机可提供 96 或 384 孔专业的细胞清洗头，给予脆弱的贴壁细胞温和的清洗。

Avanti/Allegra 系列离心机

可实现细胞、基因载体、蛋白样品的的分离与富集，高效多功能，可满足抗体研发过程中的多种离心需求。

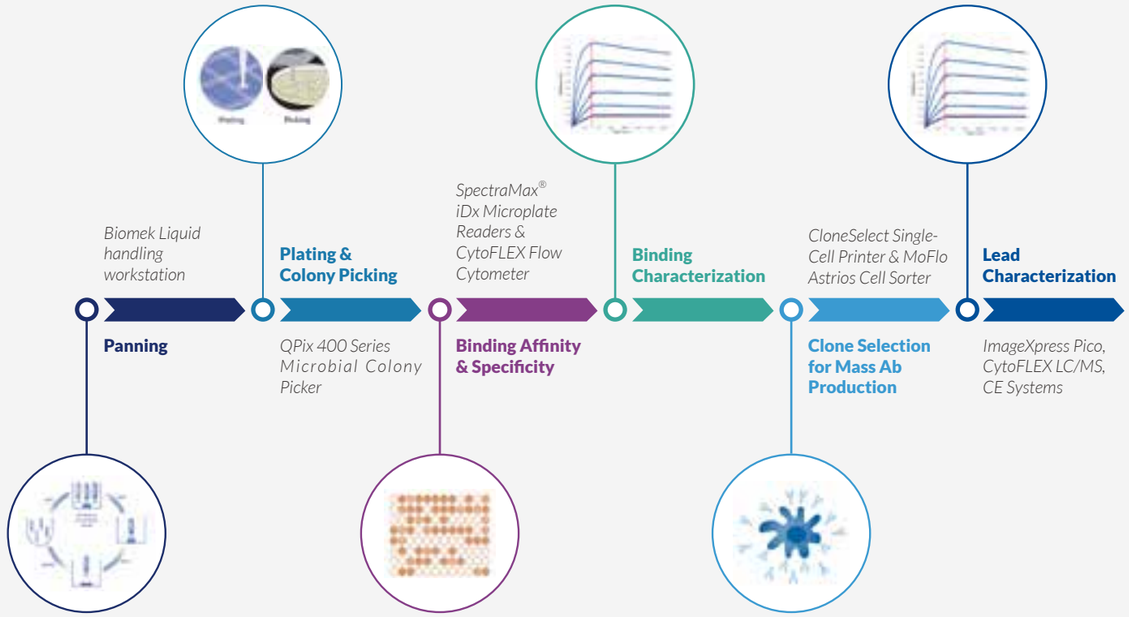
* 仅用于科研和工业

噬菌体展示技术

噬菌体展示技术 (Phage display technology) 是将外源蛋白或多肽的 DNA 序列插入到噬菌体外壳蛋白结构基因的适当位置，使外源基因随外壳蛋白的表达而表达，同时，外源蛋白随噬菌体的重新组装而展示到噬菌体表面的生物技术。将抗体可变区的基因插入噬菌体基因组中，表达的抗体展示到噬菌体的表面，构建噬菌体展示抗体库，可以在体外模拟抗体生成的过程，筛选针对任何抗原的抗体。相对于杂交瘤技术，通过噬菌体展示抗体库技术筛选抗体，可以不经过免疫，缩短抗体生产的周期。也可以筛选在体内免疫原性弱，或者有毒性的抗原的抗体，适用范围广。噬菌体展示抗体库技术不受种属的限制，可以构建各种物种的抗体库。从人天然库中筛选到的抗体，可以不经过人源化过程，直接用于抗体药物研究。

噬菌体展示技术路线

整体 workflow 大致分为 6 步（特异菌株淘选富集、单克隆菌株自动挑选、特异性筛选、亲和力筛选、单克隆分选和进一步特性鉴定），提供自动化生物淘选、自动化大肠杆菌克隆挑选代替手工挑取，可以在短时间内获得并处理大量大肠杆菌克隆，避免丢失阳性克隆，并提供高通量、特异性、结合筛选和全方位鉴定抗体鉴定的一整套解决方案，其中以 Biomek 液体处理自动化工作站、Qpix 自动化微生物挑选系统、SpectraMax 多功能酶标仪、BLI、SPR 亲和力筛选系统和 LC/MS、CE 为主的生化、物化表征鉴定系统为核心，可大大提高筛选到阳性候选先导抗体的效率和速度！



关键产品及应用

Biomek 自动化液体处理工作站

Biomek 液体处理工作站能自动化完成 DNA、RNA 等多水平的核酸提取，PCR 体系构建，同时完成高通量分子克隆构建及筛选工作，帮助研发过程实现高通量、标准化、数据可追踪性和自动化。

QPix 微生物克隆筛选系统

噬菌体展示流程中需要挑取大量大肠杆菌，利用 QPix 微生物克隆筛选系统自动化系统代替手工挑取，可以在短时间内获得并处理大量大肠杆菌克隆，从而避免丢失阳性克隆。

SpectraMax iD3 多功能酶标仪

SpectraMax iD3 基于“四光栅”型全波长的多功能、高通量酶标仪，独特光路设计使其检测兼具灵活性和灵敏度。采用直接或间接法对噬菌体表达抗体、抗体片段等进行效价、特异性及亲和力的评价。

MoFlo Astrios 分选型流式细胞仪

MoFlo 可实现多参数，超高速单细胞分选获得单克隆，同时其特有的不加电垂直分选功能保证分选定位精确度同时保持细胞活性与功能性。

流式分选技术可以简化淘系流程，在微球上链接噬菌体特异性抗体，孵育文库中的噬菌体，再用荧光标记抗体与噬菌体表达蛋白特异性结合，然后通过分选仪分选出结合的噬菌体（双阳）。而且可以通过不同荧光强度或者不同荧光波长的微球同时进行不同展示文库的分选，从而实现高通量、简单、准确的筛选，而且节省成本。

PA 800 Plus 药物分析系统

提供完整生物治疗性药物的纯度、一致性和电荷异质性信息。SCIEX CE 是经过测试和验证的平台，具有可靠的试验可移植性，可以进行常规完整蛋白分析；快速鉴定糖基异质性，能够以极快的速度分析糖基。结合简化的样品制备、快速分离和自动糖基鉴定。

ImageXpress Micro Confocal 共聚焦高内涵成像分析系统

Fab, Fc 生物学功能检测，基于荧光微孔分析技术（ fluorometric microvolume assay technology, FMAT）的方法可快速在同一个平板孔中利用单抗结合检测方法检测多种不同细胞的表面抗体结合情况。检测细胞表面的抗体结合效率或配体在细胞内的内化。

Optima AUC 分析型超速离心机

蛋白结合、聚集及亲和力分析，聚集体分析的标准分析方法

AquaMax 洗板机

可配置用于 96 和 384 孔微孔板。既可使用预先设置好的清洗、浸泡和吸液程序，又可使用简便的触摸屏界面来创建个性化的多步骤洗板程序。对于细胞水平测定，该洗板机可提供 96 或 384 孔专业的细胞清洗头，给予脆弱的贴壁细胞温和的清洗。

LC-MS/MS 液相色谱 - 高分辨质谱联用系统

完整分子量、亚基分子量、DAR 值、序列覆盖和翻译后修饰

CloneSelect 单细胞分离系统

单细胞分离、分选：利用微流控技术和图像分析将单细胞高效地接种至微孔板，同时维持高细胞活率，从而显著提高单细胞克隆的比例，提高工作效率降低成本。单细胞接种的图像证据可以用于单克隆性验证，提高细胞株单克隆性的可信度。

CytoFLEX 分析型流式细胞仪

通过对细胞多种指标的检测实现对细胞死活、周期、毒性、蛋白表达、抗体表达检测等多种快读高通量监测，实现抗体结合细胞水平筛选。

Avanti/Allegra 系列离心机

可实现细胞、基因载体、蛋白样品的分离与富集，高效多功能，可满足抗体研发过程中的多种离心需求。

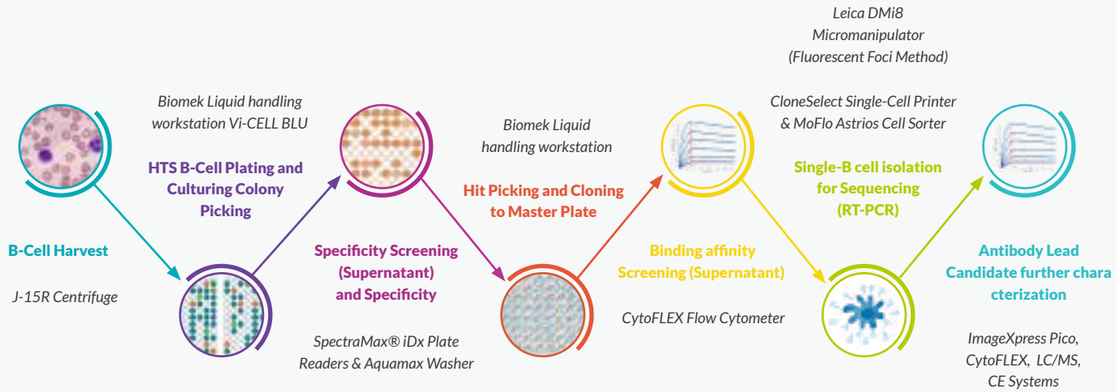
* 仅用于科研和工业

Single B 细胞技术

选择淋巴细胞抗体法（Selected Lymphocyte Antibody Method）是一种快速高效的制备高质量单克隆抗体的方法，其中可变区基因序列直接从特定的单个 B 细胞中获得，通过培养产生抗体的 B 细胞并分离抗体编码基因以在重组系统中进一步表达，这项技术可以通过自动化和高通量的方式运行，提高抗体选择的效率。丹纳赫生命科学可以提供不同的自动化、高通量的单 B 细胞培养、分离和分析的技术路线，同时提供多种针对先导抗体的筛选、分析鉴定的产品和应用，为快速、高效获取合适的先导抗体提供一站式解决方案。

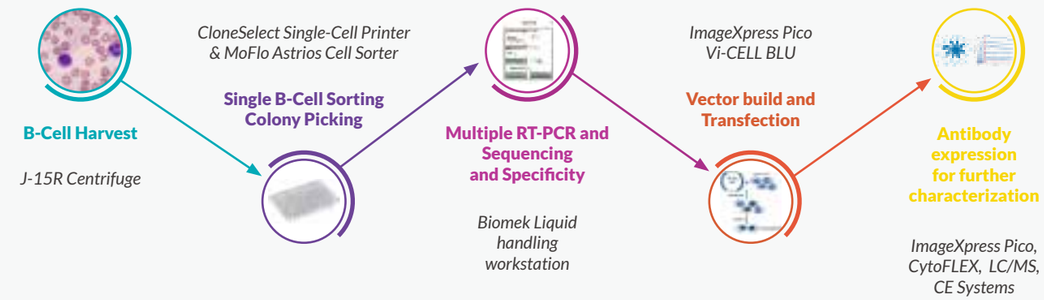
Single B 细胞技术 Workflow 1

可分为 7 个步骤 (B 细胞收集分离、高通量细胞接种和培养、高通量细胞上清特异性筛选、Hit-Picking 和母盘转移、亲和力筛选、阳性单 B 细胞分选和 RT-PCR 测序和先导抗体表征鉴定)，以 Biomek 自动化移液处理工作站、SpectraMax 抗体特异性筛选酶标仪、SCP 单细胞分选及 BLI、SPR 抗体亲和力分析系统为主，组成一个高通量的解决方案。



Single B 细胞技术 Workflow 2

Workflow 通常可分为 5 个步骤（ B 细胞收集分离、阳性单 B 细胞分选、多重 RT-PCR 测序、载体构建和细胞转染和先导抗体表征鉴定），以 MoFlo Astrios 分选型流式细胞仪、SCP 单细胞分选系统、Biomek 液体处理自动化工作站、Vi-CELL BLU 细胞计数仪为主要核心的的解决方案。



关键产品及应用

Biomek 自动化液体处理工作站

全自动实现分子克隆，细胞培养，细胞转染，有限稀释，Assay 制备，减少人工操作，避免污染，帮助研发过程在实现高通量，标准化，自动化的同时，实现数据溯源性，帮助获得真实筛选结果。

SpectraMax iD3 多功能酶标仪

SpectraMax iD3 基于“四光栅”型全波长的多功能、高通量酶标仪，独特光路设计使其检测兼具灵活性和灵敏度。ELISA 方法或荧光标记技术可以对 B 细胞分泌的抗体含量、纯度等进行评价。

MoFlo Astrios 分选型流式细胞仪

分选流式可以轻松的实现多参数单细胞分选，所以不论是 B 细胞（CD45+/CD3-/CD19+orCD20+），还是分选记忆 B 细胞（CD27+/CD38-/low/CD5-/CD24+），都可以精准地快速分选至单克隆，同时适用于治愈病人或人源化小鼠。MoFlo 可实现多参数，超高速单细胞分选获得单克隆，同时其特有的不加电垂直分选功能保证分选定位精确度同时保持细胞活性与功能性。

CloneSelect 单细胞分离系统

高通量单细胞分离系统使用专利的喷墨式一次性的单向分离槽及微流控技术和图像分析将单细胞高效地接种至微孔板或 PCR 板，轻柔而高效地分离单个细胞。使用高分辨率的明场或荧光成像对细胞进行分离，并且每个单细胞可捕获 5 张图像。 该系统可提供单克隆性证据，提高分离效率，维持乃至提升细胞活率，并防止交叉污染。

Vi-CELL BLU 细胞计数及活力分析仪

标准化细胞计数及活力分析，是生物制药行业细胞活力分析的标准分析方法

PA 800 Plus 药物分析系统

提供完整生物治疗性药物的纯度、一致性和电荷异质性信息。SCIEX CE 是经过测试和验证的平台，具有可靠的试验可移植性，可以进行常规完整蛋白分析；快速鉴定糖基异质性，能够以极快的速度分析糖基。结合简化的样品制备、快速分离和自动糖基鉴定。

LC-MS/MS 液相色谱 - 高分辨质谱联用系统

完整分子量、亚基分子量、DAR 值、序列覆盖和翻译后修饰

Optima AUC 分析型超速离心机

蛋白结合、聚集及亲和力分析，聚集体分析的标准分析方法

ImageXpress Micro Confocal 共聚焦高内涵成像分析系统

Fab, Fc 生物学功能检测，基于荧光微孔分析技术（ fluorometric microvolume assay technology, FMAT）的方法可快速在同一个平板孔中利用单抗结合检测方法检测多种不同细胞的表面抗体结合情况。检测细胞表面的抗体结合效率或配体在细胞内的内化。

AquaMax 洗板机

可配置用于 96 和 384 孔微孔板。既可使用预先设置好的清洗、浸泡和吸液程序，又可使用简便的触摸屏界面来创建个性化的多步骤洗板程序。对于细胞水平测定，该洗板机可提供 96 或 384 孔专业的细胞清洗头，给予脆弱的贴壁细胞温和的清洗。

CytoFLEX 分析型流式细胞仪

通过对细胞多种指标的检测实现对细胞死活、周期、毒性、蛋白表达、抗体表达检测等多种快读高通量监测，实现抗体结合细胞水平筛选。

Avanti/Allegra 系列离心机

可实现细胞、基因载体、蛋白样品的的分离与富集，高效多功能，可满足抗体研发过程中的多种离心需求。

* 仅用于科研和工业

先导抗体优化

先导抗体的结合、亲和表位特征筛选及人源化亲和力成熟等抗体优化改造

抗体筛选

以酶联免疫反应、流式细胞仪、BLI 和荧光成像为检测手段的结合筛选、以及生化特征筛选等，来确保候选的抗体药物能够更好地适用于功能分析和动物实验。丹纳赫生命科学可提供提供基于 ELISA、BLI/SPR 和 FACS 三种主流的高通量抗体筛选技术的高精尖产品和应用解决方案。

初筛

通量 - 每单次检测 10,000 – 50,000 样品
基于 ELISA 方法的结合功能检测 (蛋白水平)
基于 BLI/SPR 技术的结合功能检测 (蛋白水平)
基于 FACS 方法的结合功能检测 (细胞水平)

次筛

通量 - 每单次检测 1,000 – 3,000 样品
基于 ELISA/FACS 方法的定量检测
基于 ELISA 方法的竞争检测

关键产品及应用

Optima AUC 分析超速离心机

蛋白结合、聚集及亲和力分析，聚集体分析的标准分析方法

Biomek 自动化液体处理工作站

自动化 ELISA，Assay 制备，Biomek 液体处理工作站能自动化完成 ELISA，Assay 检测及筛选，让大家从重复的操作中解放出来，减少人为误差，保证实验结果的真实性。

CytoFLEX 分析型流式细胞仪

通过对细胞多种指标的检测实现对细胞死活、周期、毒性、蛋白表达、抗体表达检测等多种快读高通量监测，实现抗体结合细胞水平筛选。

SpectraMax Paradigm 多功能酶标仪

结合亲和力和特异性筛选，SpectraMax Paradigm 高通量微孔板检测平台结合 StakMax 自动化堆板系统，可以实现高通量、无人值守方式一次对几十块待检测微孔板进行高通量自动化检测，结合自动化数据采集、分析以及电子记录的 SoftMax Pro GxP 合规软件，将所有检测抗体亲和力数据结果进行分析和基于数据库的自动保存。

抗体工程

抗体工程是指利用重组 DNA 和蛋白质工程技术，对抗体基因进行加工改造和重新装配，经转染适当的受体细胞后，表达抗体分子，或用细胞融合、化学修饰等方法改造抗体分子的工程。这些经抗体工程手段改造的抗体分子是按人类设计所重新组装的新型抗体分子，可保留（或增加）天然抗体的特异性和主要生物学活性，去除（或减少或替代）无关结构，因此比天然抗体更具有潜在的应用前景。

抗体人源化

杂交瘤细胞筛选出阳性克隆所产生的抗体，由于其严重的免疫原性需要利用基因工程技术（基因克隆及 DNA 重组）对抗体药物进行人源化改造，重新表达的抗体，其大部分氨基酸序列为人源序列取代，基本保留亲本鼠单克隆抗体的亲和力和特异性，又降低了其异源性，有利应用于人体；人源化抗体包括嵌合抗体、改型抗体和全人源化抗体等几类

抗体亲和力成熟

由噬菌体展示等技术产生的先导抗体往往结合抗原的亲和力较弱，需要通过模拟体细胞高频突变（点突变）或基于抗体库（CDR 区重组、链改组、DNA 改组）等技术进行体外功能蛋白分子进化，提高先导抗体的亲和力

关键产品及应用

SpectraMax Paradigm 多功能酶标仪

结合亲和力和特异性筛选，SpectraMax Paradigm 高通量微孔板检测平台结合 StakMax 自动化堆板系统，可以实现高通量、无人值守方式一次对几十块待检测微孔板进行高通量自动化检测，结合自动化数据采集、分析以及电子记录的 SoftMax Pro GxP 合规软件，将所有检测抗体亲和力数据结果进行分析和基于数据库的自动保存。

Optima AUC 分析型超速离心机

蛋白结合、聚集及亲和力分析，聚集体分析的标准分析方法

抗体鉴定

对候选抗体进行功能分析，包括体外和体内试验，以进一步评估潜在的候选药物，以检查其成药性和有效性。

生物学功能和活性检测

生物学功能或活性检测可分为两大方面：**Fab 功能表征和 FC 功能表征。**

Fab 功能表征分析

抗原结合检测（酶联免疫吸附法 ELISA，表面等离子共振法 SPR）、细胞结合检测（荧光激活细胞分选法 FACS，电化学发光法 ECL）、增殖试验、细胞凋亡 / 细胞毒试验、内吞作用和内化检测、吞噬功能测定、荧光素酶报告基因检测中和试验、黏附和迁移实验、抗原特异性免疫应答及其调控检测

FC 功能表征分析

FcγR 结合检测（ELISA，SPR）、FcRn 结合检测（ELISA，SPR）、补体依赖的细胞毒作用（CDC）和抗体依赖细胞介导的细胞毒作用（ADCC）检测

关键产品及应用

SpectraMax i3x 多功能酶标仪

抗原结合检测、FcγR 结合检测、FcRn 结合检测， i3x 基础的全波长光吸收功能可支持不同检测方法的建立，除了通过经典 ELISA 方式评价抗原抗体结合力，此外，也可升级卡盒式设计方式，随时客户端轻松升级至任意的检测功能，如利用荧光偏振功能结合 ValitaTiTER 试剂可以实现快速、均相、精确地对 IgG Fc 结合对其产量进行有效评价，强大的 SoftMax Pro GxP 软件具有 21 种曲线拟合方式，通过四参数方程进行拟合后，可计算待检测品的报数有效浓度（EC50）以及相对比活性，快速帮助您找到一个能稳定产生大量高质量单克隆抗体的细胞克隆。

SpectraMax M5e 多功能酶标仪

荧光素酶报告基因检测（中检所推荐方法），支持连续波长的光吸收、荧光强度、时间分辨荧光、荧光偏振及化学发光检测，具有独特的、经典的荧光及发光光路设计可以有效避免孔间的干扰、提高其灵敏度和检测动态学范围，其内置独立的单光子计数型 PMT 检测器，可将微弱单光子发光信号转变为可检测的电信号，软件针对多种检测领域和应用的需求内置 160 种检测模板，结合流程化界面的企业合规版本软件的分析，借助于一块微孔板样品获得的大量数据，既可以反应细胞的活力、也可通过最新的发光报告基因法获得抗体相对的生物学活性结果。

ImageXpress Pico 自动化细胞成像分析系统

ADCC、CDC、细胞增殖、细胞凋亡 / 细胞毒性、细胞内吞作用和内化检测、吞噬功能检测、抗体结合 / 杀伤、细胞毒作用检测，高通量细胞增殖检测、细胞凋亡 / 细胞毒性、抗体结合等。将高分辨率成像和强大的分析功能结合在一起。在进行荧光成像或明场检测时，自动化细胞成像分析系统具有一系列针对基于细胞实验预置的数十种实验方案和分析模块，可以快速地开始进行实验并获得可发表级别的图像与实验结果。

ImageXpress Micro 4 高内涵成像分析系统

适用于快速高通量细胞增殖、凋亡、毒性、内吞、内化、抗体结合等方面检测。ImageXpress Micro 4 属于高端宽场高内涵成像分析系统，超高的获取速度和广泛的样品支持和灵活性，联合使用 MetaXpress 系列高内涵图像获取和分析软件；大于 3 log 的动态成像范围，高精度磁悬浮 XY 载物台及 Z 轴，最小步进 < 20 nm，550 万像素科学级 CMOS (sCMOS) 检测器， 长寿命全光谱固态光引擎光源，适合所有常用荧光染料。

SP8 激光共聚焦系统

SP8 高分辨的荧光成像，能轻松应对要求精准的抗原结合检测，细胞结合检测，增殖试验、细胞凋亡 / 细胞毒试验、内吞作用和内化检测等等。

THUNDER 高分辨宽场成像系统

宽场的成像速度，共聚焦的分辨率水平，操作简易、便捷。

CytoFLEX 分析型流式细胞仪

通过对细胞多种指标的检测实现对细胞死活、周期、毒性、蛋白表达、抗体表达检测等多种快读高通量监测，实现抗体结合细胞水平筛选。

Optima AUC 分析型超速离心机

蛋白结合、聚集及亲和力分析，聚集体分析的标准分析方法

生化与物化表征分析 (成药性分析)

大分子蛋白药物在原液、制剂生产，及临床给药时常遇到的一个问题是蛋白的不稳定性。一方面由于蛋白质天然的稳定性显著低于小分子化药，另一方面为了达到天然蛋白所不具有的治疗特性，研究者们应用蛋白质工程设计出了各种非天然蛋白，如双特异性抗体、融合蛋白等，同时这些非天然蛋白的稳定性常常更加成为问题。一些理化特性较差的蛋白常常在生产、储存、给药过程中出现研究者不想看到的化学修饰、断裂和聚集等现象，这大大影响了药物的产率、活性，高分子聚集体还会造成免疫原性等方面的安全性问题。一个可成功开发成商业化药物的治疗性抗体，不仅应具有理想的药效、安全性和药代动力学特性，还应具有理想的理化特性，使得其稳定性能够满足生产、制剂工艺的技术要求。这一系列理化特性的评价，也称为“成药性”或“可生产性”评价。丹纳赫生命科学提供涵盖从蛋白质一级结构评价、蛋白质高级结构评价和高浓度蛋白制剂可行性评价三大方面治疗性抗体的“成药性”评价技术、产品和应用整体解决方案。

蛋白质一级结构评价

基本电荷性质评估
翻译后修饰位点评估
化学降解位点评估

蛋白质高级结构评价

蛋白分子本身维持正确折叠的构象稳定性评估
正确折叠的蛋白分子与其自身在溶液中的相互作用形成的溶液整体稳定性，也称胶体稳定性评估

高浓度蛋白制剂可行性评价

蛋白制剂溶解度检测
蛋白制剂粘度检测

关键产品及应用

PA 800 Plus 药物分析系统

▼分子大小变异体表征

PA800 Plus 生物制药分析系统可对蛋白质进行自动定量检测，与传统的平板凝胶电泳相比，此方法具有更高的分辨率，更高的定量准确度。CE-SDS 方法已成为生物制药中蛋白纯度分析的金标准。用于分析还原和非还原的变性蛋白。CE-SDS 方法不但可用于单克隆抗体的纯度分析，还可用于蛋白分子量的测定、融合蛋白、重组蛋白及血液制品蛋白组分的定量测定。

▼生物制品的 cIEF 和 CZE 电荷异质性分析

PA 800 Plus 生物制药分析系统可以超高分辨率 (cIEF) 的方式或是简化样品制备 (CZE) 的方式可靠地评估电荷异质性。PA 800 Plus 简化了工作流程和方法，可提高实验室生产率和性能。此系统还提供法规验收所需的原始数据。

CESI 8000 Plus 高性能毛细管电泳及电喷雾质谱接口系统

蛋白质组学和肽段蛋白翻译后修饰（PTMs），完整覆盖的快速生物制剂肽图分析，确定合适的关键质量属性 (CQA) 完整单克隆抗体 mAb 电荷变异体的在线质谱检测蛋白的构象与相互作用，对完整和还原 IgG 形态进行表征。两种分析都能提供电荷异质性、纯度和分子量信息。

LC-MS/MS 液相色谱 - 高分辨质谱联用系统

结构表征分析（分子量、一级结构、二硫键），LC-MS 的完整质量和亚基分析功能可以提供治疗药物质量确认和高水平异质性。X500B QTOF 系统超级紧凑和简单，专为生物制剂和 LC-MS 新手而设计，可以加快常规完整和亚基生物蛋白工作流程。利用通用的非数据依赖型 SWATH® 采集方法消除了复杂的方法开发，可以用于分析样品中的所有可检测多肽，简化并加快肽图分析工作流程。借助革命性的 BioPharmaView ™ 软件免去人工数据分析、解读和报告耗费的时间。自动处理大批量，标注多肽序列并报告详细定量信息，结果准确可靠。

Optima AUC (ABS &ABS/INT) 分析型超速离心机

▼药物稳定性评价和制剂选择与配方优化

Optima AUC 采用分析超速离心技术表征天然状态下蛋白质性质、研究溶液中蛋白质的相互作用、优化制剂配方，在生物制药领域应用广泛。通过多重检测器研究蛋白质分子量、均一性、聚集状态、形状及构象变化等，在药物稳定性评价中发挥重要作用。Optima AUC 可用于研究溶液中蛋白质之间、蛋白质与小分子的结合，例如可表征抗体藕联药物的结合效率等。另外，AUC 可表征不同溶液状态下样品性质，可用于优化制剂选择与配方。

02

PROCESS DEVELOPMENT AND PRECLINICAL RESEARCH

工艺开发和临床前研究

- 工程细胞株开发
- 小试工艺开发
- 中试工艺放大
- QC 分析方法建立
- 药理和药效学研究

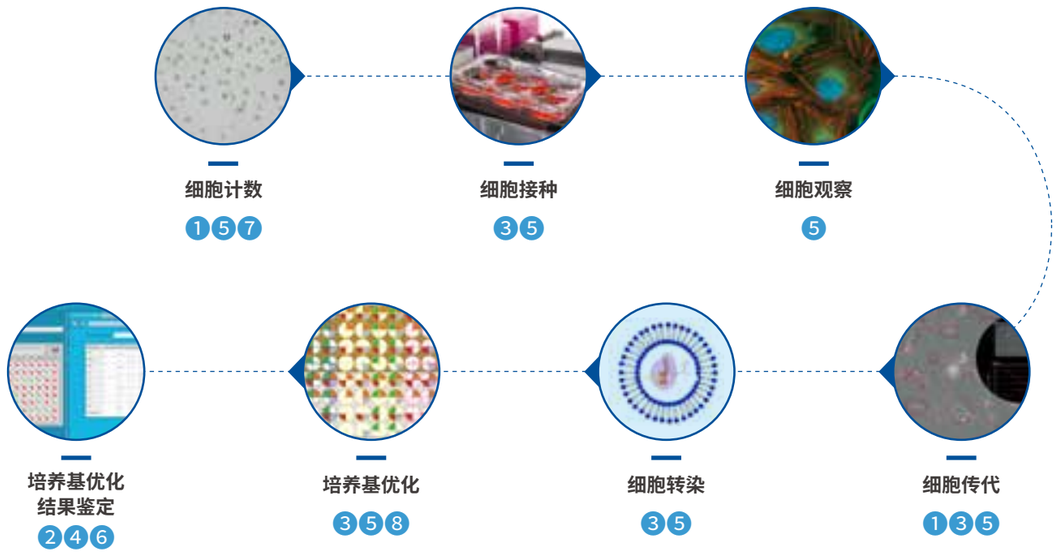
工艺开发和临床前研究是执行生物药研发的关键步骤，该阶段不仅对药物的药效，结构，药代动力学及安全性等关键点进行筛选，同时对药物的成药性及放大生产可行性进行确认，决定着新药研发的成败及效率。新药研发公司投入大量的精力用于本阶段平台的搭建及优化，但由于该阶段涉及到多种专业性的工业开发方法及检测手段，且方法间各有所长，因此更多的公司希望能有专家能为他们提供各阶段的应用解决方案及整体平台搭建思路。同时由于该阶段执行多平台的高通量的筛选及验证，因而对于数据的合规性，完整性及可追溯性提出了更高的要求。丹纳赫生命科学在工程细胞株开发，生产工艺开发，QC 方法建立及药理药效学研究方面能为新药研发平台提供平台搭建思路,为客户提供成熟,稳健,且数据完整的解决方案。

工程细胞株开发

工程细胞株开发主要通过细胞培养及转染，细胞株单克隆化及单克隆源性鉴定，蛋白表达及结构特征筛选及鉴定，获得潜在的细胞株。

细胞培养、转染及培养基优化

细胞培养是细胞系开发的基础，无论是细胞转染，培养基优化，还是抗体表达检测等实验都在细胞培养的基础上完成。细胞培养是一个长流程，精细，耗费时间和人力的流程，定期的细胞计数接种，细胞换液，细胞转染等繁琐的实验对工作人员的挑战极大，且在高通量的人工操作中易带入污染而导致细胞培养及筛选的失败。高通量、标准化、自动化的细胞培养能帮助我们在获得更准确的结果的同时加速细胞系开发进度。我们基于以上的目标提供从细胞计数开始，至培养基优化结果鉴定的全流程整体解决方案供大家参考。



1 ViCELL BLU 细胞计数及活力分析仪

生物制药细胞计数及活力分析的标准分析方法，通过全自动的台盼蓝染色拍摄分析，获取细胞的密度及活力等数据，符合 GMP 等合规性要求。

2 SpectraMax M5e 多功能酶标仪

稳定可靠的全波长检测系统 -- 全波长、多功能的企业级检测平台，具有完整硬件和软件合规验证方案，获得结果及方案符合 FDA、EMEA、CFDA 的各种要求。

3 Biomek i7 自动化工作站

全自动实现细胞培养，细胞转染，DOE 实验，减少人工操作，避免污染，实现自动化高通量的细胞学实验，强大的数据追踪系统实现全流程数据对接，系统具有电子签名系统（21CFR Part11）功能。

4 C100HT 生物分析仪

大规模克隆筛选和细胞培养基筛选

5 DMi1 倒置显微镜

专为细胞房设计的倒置显微镜，占地小，兼容细胞工厂，适用于工艺摸索及中型放大培养。

6 CytoFLEX LX 流式细胞仪

多因子快速检测系统，最高可配置 6 激光 21 色，强大的光学性能，简单易用。

7 Avanti J-15R 台式离心机

细胞学实验中细胞离心收集，符合 GMP 环境和共用实验室的合规支持。

* 仅用于科研和工业

8 Vi-CELL MetaFLEX 培养基生化分析仪

快速精准的培养基生化成分分析，65 微升样品，在 35 秒内实现全参数测量。

单细胞化及单克隆源性鉴定

细胞的单克隆源性验证在确保生物制药产品的纯度和均一性上至关重要，FDA 的政策和法规都强制要求生物制药企业提供清晰图片证据以证明单克隆抗体研发过程中的单克隆源性。这些要求对我们的单克隆接种及成像设备提出了更高的要求。丹纳赫生命科学以丰富的产品线为众多生物制药企业提供包括从细胞打印，细胞分选，到半固体培养基及有限稀释等多种单细胞接种方法，和多种成像技术满足实验室的不同需求，同时合规的软件设计保证我们在新药申请中畅行无阻。

全面单细胞化解决方案 — 选择最合适您实验流程的方案

半固体培养基法

ClonePix2 细胞克隆筛选系统

高通量细胞克隆筛选。在细胞株开发阶段，相比传统有限稀释，可以轻松将筛选通量提高 10 倍而所需的人工操作时间更短，通过筛选大量细胞克隆可从中发现稀有的高表达细胞株。

单细胞分离法

CloneSelect 高通量单细胞分离系统

利用微流控技术和图像分析将单细胞高效地接种至微孔板，同时维持高细胞活率，从而显著提高单细胞克隆的比例，提高工作效率降低成本。单细胞接种的图像证据可以用于单克隆性验证，提高细胞株单克隆性的可信度。

流式分选法

MoFlo Astrios 分选型流式细胞仪

多参数，超高速单细胞分选获得单克隆，同时保持细胞活性与功能性。

有限稀释法

Biomek 自动化工作站

可与细胞计数仪实现整合，自动获取细胞计数结果，并根据计数结果自动进行有限稀释直至单克隆，自动化操作实现标准化，减少人工操作，避免污染。

多种单克隆源性鉴定解决方案 — 选择最适合您实验流程的方案

细胞成像分析系统——CloneSelect Imager

单克隆性验证

高内涵成像分析系统——ImageXpress Micro 4 高内涵成像分析系统

高通量细胞成像 -- 细胞活性和健康、细胞计数、生长监控

活细胞智能成像系统——PAULA

可放置在培养箱内的实时成像设备，具备相差及荧光模块，可通过 wifi 远程实时监控，并一键式计算细胞密度、转染效率等。具备审计功能，便于细胞数据管理及记录。

3D 细胞培养监控系统——THUNDER 3D cell culture

针对 3D 细胞样本的高分辨率、高速荧光成像工作站，可搭载 incubator 进行活细胞观察及追踪成像。可用于单克隆细胞培养的监控

细胞株鉴定

工程细胞株开发的主要目的是通过高通量筛选手段获得数株高产稳定表达的细胞株，为后续的工艺开发及优化提供基础。细胞株鉴定是对细胞株的表达量，表达抗体的生物活性、糖型结构等多种指标进行高通量筛选，通过综合评估及分析筛选出候选细胞株。细胞株鉴定的方法决定了细胞株开发的效率和效果，稳定标准的筛选方法让我们能获得更准确的实验结果，其决定了筛选的效果，而高通量快速的检测手段决定了筛选的效率，让我们更快的筛选到目的细胞株。我们基于高效，稳定及合规的原则，为您推荐从传统 ELISA，质谱检测，HPLC 到分子相互作用，流式细胞术的高通量细胞株鉴定方案供您参考。

X500B QTOF 系统

实现简单、高效、准确的完整生物治疗性药物糖型鉴定和监测。使用 SWATH® 采集技术捕获所有可检测多肽，包括 IDA 方法可能遗漏的低含量糖肽。采用 BioPharmaView ™ 软件分析并处理大型数据集。

SpectraMax M5e 多功能酶标仪

全波长多功能微孔板检测系统

稳定可靠的全波长检测系统 — 全波长、多功能的企业级检测平台，具有完整硬件和软件合规验证方案，获得结果及方案符合 FDA、EMEA、CFDA 的各种要求。

Biomek 自动化工作站

自动化的完成 Assay 制备及检测，高通量的完成 96 及以上数量的蛋白纯化。自动化的操作，在节省人力、提高效率的基础上，保证了高通量实验结果的可靠性。

PA 800 Plus 药物分析系统

快速鉴定糖基异质性，能够以极快的速度进行单克隆抗体中 N- 糖谱分析。结合简化的样品制备、快速分离和自动糖基鉴定，糖基分析速度最高可比 HILIC 方法快 5 倍。

CytoFLEX 流式细胞仪

多参数快速检测系统，确定细胞表型及抗体表达量。

小试工艺开发

建立小规模上游及下游工艺的关键工艺参数
确认各单元操作的可放大性

上游培养、收获澄清、层析纯化、浓缩洗滤、病毒清除（灭活与除病毒过滤）、除菌过滤均在此阶段完成选型及确认。选型的首要原则是所选产品具有相应规格可适用于 GMP 生产制造、具有相关文件支持、具备良好放大性及重现性，以保证后续工艺放大顺利进行。

Stax™ mAx 深层过滤澄清平台

稳健解决方案，优化用于细胞密度高达 35 x10^6 细胞 / mL 以及浊度高达 3000 NTU 的细胞培养物澄清，无需离心或工艺添加剂。PDP8 与 PDE2 两种双层滤板组合使用，提供从实验研究到大规模生产的全系列规格，均具有相同的流路设计，确保可放大的高处理量和过滤质量，并在较小的占地面积内提供最大的灵活性，高性能和简便性。

过滤面积	22cm²	0.02~0.1m²	0.025~2m²	0.5~5m²	1~10m²
处理量	100~300mL	1~10L	25~200L	50~500L	100~1000L
耗材规格及配套夹具	Supracap 50 囊式滤器	Supracap 100 囊式滤器	Stax 囊式膜堆	Stax 囊式膜堆	Stax 囊式膜堆

Mustang Q 阴离子膜层析

开放式膜孔结构避免了扩散局限性，可以使生物分子通过流体作用直接传送到各个结合位点。 在宽泛的流速范围和分子大小范围内，均可实现高动态结合载量，并形成陡峭洗脱峰形。采用高流速捕获或除去大分子时，膜层析的优势更为明显。

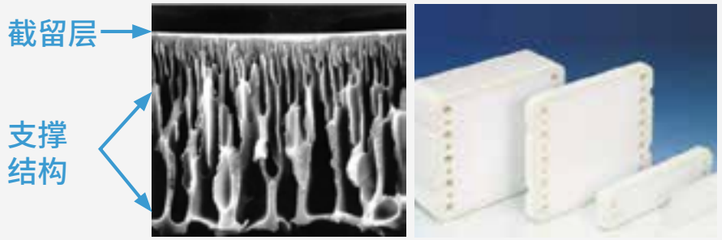
PALL Pall Corporation 高载量、可放大、可重复使用的阴离子膜层析囊式滤器

AcroPrep 96 孔板	XT Acrodisc	XT5	XT140	XT5000
每 ml 孔 14 µL	0.86 mL	5 mL	140 mL	5000 mL

Omega T- 系列切向流膜包

优异的材料组成、结构设计，可靠的流体力学参数，帮助提高工艺经济性

- 提供截留分子量 1 - 300 kD，非均质结构，拦截效率高，滤速快，易清洗
- 膜材质为聚醚砜膜 (PES)，化学兼容性好，吸附低
- 进料和滤出筛网材质为聚丙烯，对 NaOH 具有更强的抗性，有利于清洗
- 优化的大尺寸进料口和滤出口，使压力降更低，利于保护生物分子



除病毒过滤解决方案（20nm）

Pegasus Prime 除病毒过滤器

可靠性：

稳健的细小病毒载留

优良过滤特性：

结合使用预过滤器可处理～ 75%的生物技术液体

重现性高

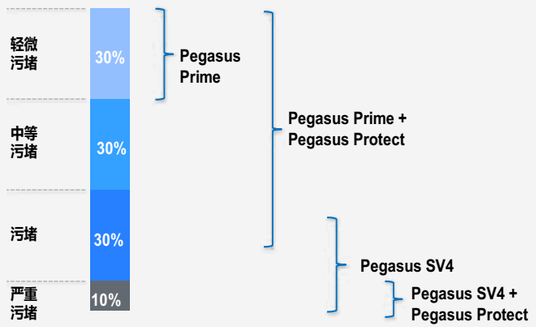
放大性好

简便性：

伽玛辐照无菌囊式产品简化操作

并可最大程度地降低处理风险

Pegasus 系列方案覆盖所有类型单抗与重组蛋白



除菌过滤

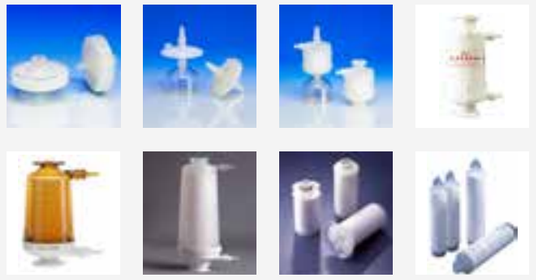
0.65um 渐变预过滤层

Supor® EKV:

- 良好的结构和过滤性能
- 有效保障无菌工艺
- 制造过程 100% 完整性检测

非对称双层聚醚砜滤膜	表层渐变 0.65μm，底层均质 0.25μm 综合良好容污能力和产品透过率
除菌过滤验证	经过验证，有《验证指南》备索

从针头滤器到 30 寸滤芯的不同规格尺寸。满足从实验室到生产规模的各种需求。

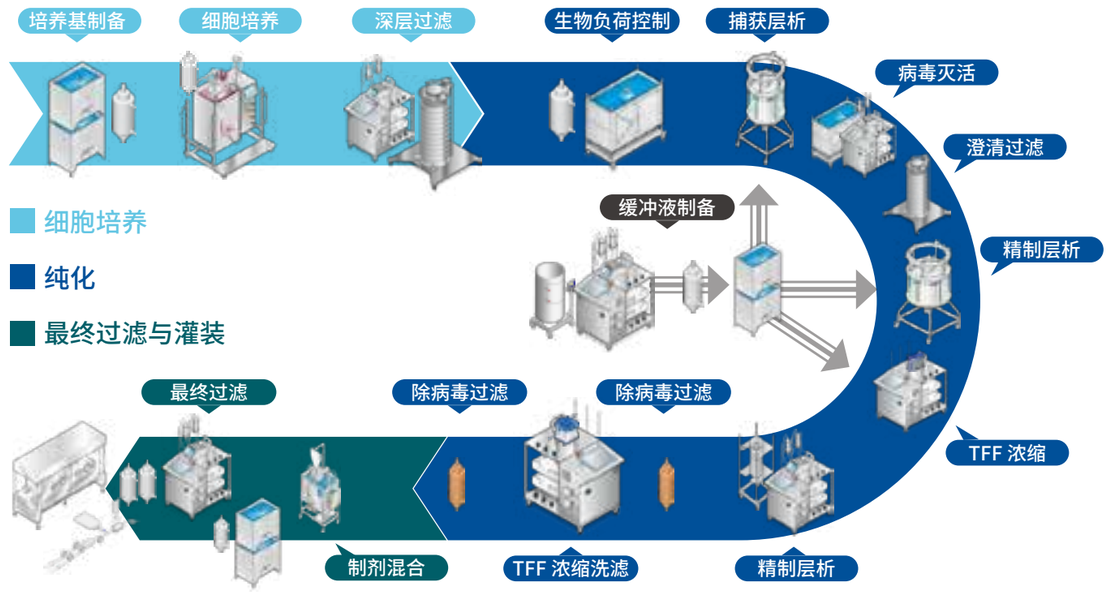


中试工艺放大

初步优化工艺（上游和下游），提高工艺生产率，验证工艺重现性
在稳定工艺下完成临床报批样品的制备，并完成相关工艺验证

一次性 / 杂合工艺方案

提供从上游到下游直至制剂灌装的灵活的全方位一次性工艺解决方案



颇尔生物技术的先进系统解决方案（PASS）

颇尔的先进系统设施覆盖全球，提供优异的生物工艺工程和项目执行

PASS 提供满足各级监管、行业和客户要求的集成工艺解决方案

PASS 是一种工艺工程和项目管理能力，为生物工艺中的应用提供支持。工厂遍布全球，提供优异的生物工艺工程和项目管理，从初始询价阶段到项目开发以至最终安装、测试和批准，为客户提供经验丰富技术资源，实现精益的定制工艺操作、工艺放大和经济的工艺解决方案。颇尔生物技术的 PASS 团队对系统性能进行确认和验证并提供技术支持，同时保证全球合规性。

关键服务：从中试放大到 GMP 生产全覆盖

- 提供基本工艺和厂房设计 - 物料平衡计算以及后续整个生产链的设备尺寸计算和选择
- 设备保养
- 根据工艺和工厂需求，提供灵活的自动化选择
- 根据物料平衡要求设计设备，实现最佳工艺流程和最大产率
- 培训能力
- 基于定制平台的系统以满足工艺要求，包括从初始概念到最终设计阶段的可用性和灵活性

Accelerator SM 工艺开发服务

帮您发现最简捷的道路，加速成果转化为工业应用

技术转移 概念验证

- 回顾并重现已有生产工艺
- 定义最终目标
- 成本模型与投资回报率

工艺 开发

- 优化工艺（上游与下游）
- 提高工艺生产效率
- 验证重现性

工艺放大 技术转移

- 放大工艺
- 工艺技术转移
- 现场部署训练有素人员支持与培训

Accelerator SM 验证服务

以客户为中心、 持续支持、 高质量服务

验证服务可帮助确保无菌生产流程符合最新法规要求 。 我们将在医药产品的整个生命周期中提供支持，从临床阶段到生产制造，提供知识和数据以满足不断发展的验证需求行业。 我们全球统一的法规和验证专家团队 40 多年来一直在协助最终用户验证旅程的每一步。

药物开发者面临的挑战

- 时间敏感
- 验证知识
- 关于何时进行验证 / 可滤性试验后的知识有限
- 产品数量有限
- 预算有限
- 在研发 / 临床阶段缺少工艺信息
- 监管机构的期望
- 工艺变更，重新验证，重复使用无菌过滤器
- 如何开始验证工作流程

解决方案

- 专业的验证项目经理负责审查和设计正确的验证方法。
- 建议执行验证的最佳时间
- 使用专门的验证策略，以最少的样品量进行验证测试
- 针对高风险流体通过风险评估（SOAR）计划进行无菌性优化，以尽可能减少重复测试而提高除菌过滤验证效率
- 审查有关变更影响的现有验证，并推荐最有效的方法 ; 必要时进行适当的测试。

常规测试与服务

- 细菌截留测试
- 兼容性测试
- 提取物咨询服务
- 可提取物和浸出物测试
- 降低浸出物的试验（冲洗研究）
- 产品润湿完整性测试参数

QC 分析方法建立

为了有效对生物药产品进行质量控制，保证其安全、有效，根据产品特征及关键质量属性，通过丹纳赫生命科学完备的分析方法，建立产品的质控方案

理化分析

建立理化指标的相关分析方法 , 并根据法规要求进行分析方法验证。

SCIEX X500B QTOF/TripleTOF® 5600+/ TripleTOF® 6600+ 液相色谱 - 质谱联用系统

- 用于蛋白质药物分子量测定
- 氨基酸序列、翻译后修饰、二硫键以及寡糖的分析
- 产品相关杂质和工艺相关杂质分析
- 蛋白高级结构的表征。（药典方案）

BioPharmaView ™ 系列软件：BioPharmaView 3.0

- 主要用于完成 MAM 工作流
- 发现新的产品质量属性 (PQAs)
- PQAs 含量计算
- 报告输出

BPV Flex 2.0

- 生物药全面的表征
- 完整蛋白、亚基、肽图分析
- 分析速度快，批处理
- 免理论序列
- 高级工作流
- 错配二硫键分析

PA 800 Plus 药物分析系统

使用 CE-SDS 进行纯度 / 大小异质性测定。对蛋白进行自动定量检测与早知分析，更高的分辨率，更准确的定量效果和更优的重复性。（药典方案）CiEF 电荷异质性分析。cIEF 为公认最灵敏的等电点测试方法，可以实现自动化 cIEF 测定，准确测定等电点，并实现各个不同电荷属性组分的定量分析。
快速鉴定糖基异质性，能够以极快的速度分析糖基。结合简化的样品制备、快速分离和自动糖基鉴定。（药典方案）CE-LIF 方法对质粒纯度的分析。

艾杰尔 - 飞诺美 bioZen 生物制剂分析色谱柱

bioZen 8 种色谱固定相：bioZen Intact XB-C8、bioZen Intact C4、bioZen SEC-2、bioZen SEC-3、bioZen Peptide PS-C18、bioZen Peptide XB-C18、bioZen Glycan、bioZen WCX，与液相 / 质谱系统连接，用于蛋白药物分子量测定与蛋白纯度测定、氨基酸序列、翻译后修饰、二硫键以及寡糖与糖型分析、产品相关杂质和工艺杂质分析、电荷异质体分析、聚集体与片段分析、蛋白药物结构 Native-MS 分析。
bioZen N-Glycan Clean-up 96 孔板，用于净化回收荧光标记的 N- 糖链。

活性分析

利用生物检定法评价药物活性成分的质量，对药品效价和安全性进行有效控制。

Biomek 自动化工作站

高通量，自动化完成 LC/MS 样本前处理，包含有机试剂的萃取等工作，自动化的完成样本制备，减少操作人员接触有机试剂的风险。

制剂分析

对不同剂型的药物制剂进行分析，以检验被测制剂是否符合质量标准规定的要求。

SCIEX TripleTOF® 6600 液相色谱 - 质谱联用系统

在生物制剂制备中完全检测和表征宿主细胞蛋白 (HCP)，SCIEX TripleTOF® 精确质量系统搭配 SWATH® 采集可以提供强大的解决方案。非数据依赖型采集 (DIA) 策略可以为低含量 HCP 检测提供无偏差采样。

艾杰尔 - 飞诺美 bioZen 生物制剂分析色谱柱

与质谱系统连用，宿主细胞蛋白的定性和含量检测。与液相系统连用，用于宿主细胞蛋白的测定。

临床前药理和药效学研究

在新药研究中，通过药代动力学和药效动力学两方面研究，揭示药物与机体间相互作用规律及其药物作用机制

STEP 01 临床前药代动力学

STEP 02 药效学

STEP 03 药物毒理学

血药浓度监测
SCIEX Triple Quad ™ 三重四极杆质谱系统

SpectraMax M5e 多功能酶标仪

代谢物鉴定
SCIEX X500 系列和 TripleTOF® 系列飞行时间高分辨质谱

样本前处理
BLS Biomek 自动化工作站

体外细胞水平药效评价
MolDev ImageXpress Micro 4 高内涵成像分析系统

药效学指标检测
BLS CytoFLEX 流式细胞仪

药效学检测 Assay 制备
BLS Biomek 自动化工作站

药物相互作用
SCIEX Triple Quad ™ 三重四极杆质谱系统 , QTRAP® 复合线性离子阱质谱系统

毒代动力学
SCIEX Triple Quad ™ 三重四极杆质谱系统

体外细胞水平毒性评价
MolDev ImageXpress Micro 4 高内涵成像分析系统

细胞学检测
BLS CytoFLEX 流式细胞仪

毒理学观察
Leica 正置显微镜

药物代谢动力学：

定量研究药物在生物体内吸收、分布、代谢和排泄规律，并运用数学原理和方法阐述血药浓度随时间变化的规律

SCIEX Triple Quad ™ 三重四极杆质谱系统

多重反应监测 (Multiple Reaction Monitoring) 原理，具有高灵敏度，高耐用性和高准确度的特点，已成为药代动力学定量分析的标杆。结合微流色谱技术，进一步突破检测灵敏度限度，成为大分子生物分析的有利武器。

SCIEX 飞行时间高分辨质谱系统

飞行时间 (Time of Flight) 原理，能够获得未知化合物的精确分子量，数据精准、稳定、分辨率高，是代谢物未知结构鉴定的通用方法。同时能够开展大分子药物的完整蛋白定量工作，实现一台仪器同时定性和定量的目的。

药物效应动力学：

研究药物对机体的作用及其规律，阐明药物防治疾病的机制

Biomek 自动化工作站

高通量，标准化地完成药效学实验中细胞及酶学水平上的 Assay 制备，避免人为操作带来的污染及误差，保证实验结果的真实性。自动化地完成药代及毒理学中的 LC/MS 样本前处理，减少操作人员接触有机试剂的风险。并可根据实验需求整合进三方检测设备，实现 Assay 制备及结果检测全流程自动化及标准化。操作系统符合 21 CFR Part 11 合规要求。

CytoFLEX 流式细胞仪

2011 年国际协调委员会 (ICH) 将体外微核实验列入遗传毒性标准组合试验方案选择之一。流式细胞术进行微核监测有着快速高通量的优势。除此之外还可以进行增殖、周期、凋亡等多项相关研究。Beckman Coulter 的 CytoFLEX 系列流式细胞仪除高精度、高通量、操作简易外，操作系统完全符合 21 CFR Part 11 要求，并具备开放性 API 接口，可与自动化系统整合实现更快更准更高通量的检测。

药物毒理学：

根据药物的理化特性 , 运用毒理学的原理和方法 , 对药物进行全面系统的安全性评价并阐明其毒性作用机制

MolDev ImageXpress Micro 4 高内涵成像分析系统

基于细胞水平快速高通量进行抗体结合、细胞增殖、凋亡、杀伤等药理药效的检测。ImageXpress Micro 4 属于高端宽场高内涵成像分析系统，超高的获取速度和广泛的样品支持和灵活性，联合使用 MetaXpress 系列高内涵图像获取和分析软件；大于 3 log 的动态成像范围，高精度磁悬浮 XY 载物台及 Z 轴，最小步进 < 25 nm，550 万像素科学级 CMOS (sCMOS) 检测器， 长寿命全光谱固态光引擎光源，适合所有常用荧光染料。

Leica 正置显微镜

专为临床及生物实验室应用设计，出色的光学性能以及人体工程学设计给使用者最舒适的体验，避免视觉及肌肉劳损。具备电动物镜转换及聚光镜切换功能、双物镜快速切换等功能，并可自动调节光强。适用于明场、暗场、微分干涉、荧光等各种观察方式，满足病理切片、免疫组织化学染色、免疫荧光染色等毒理学实验的检测需求。

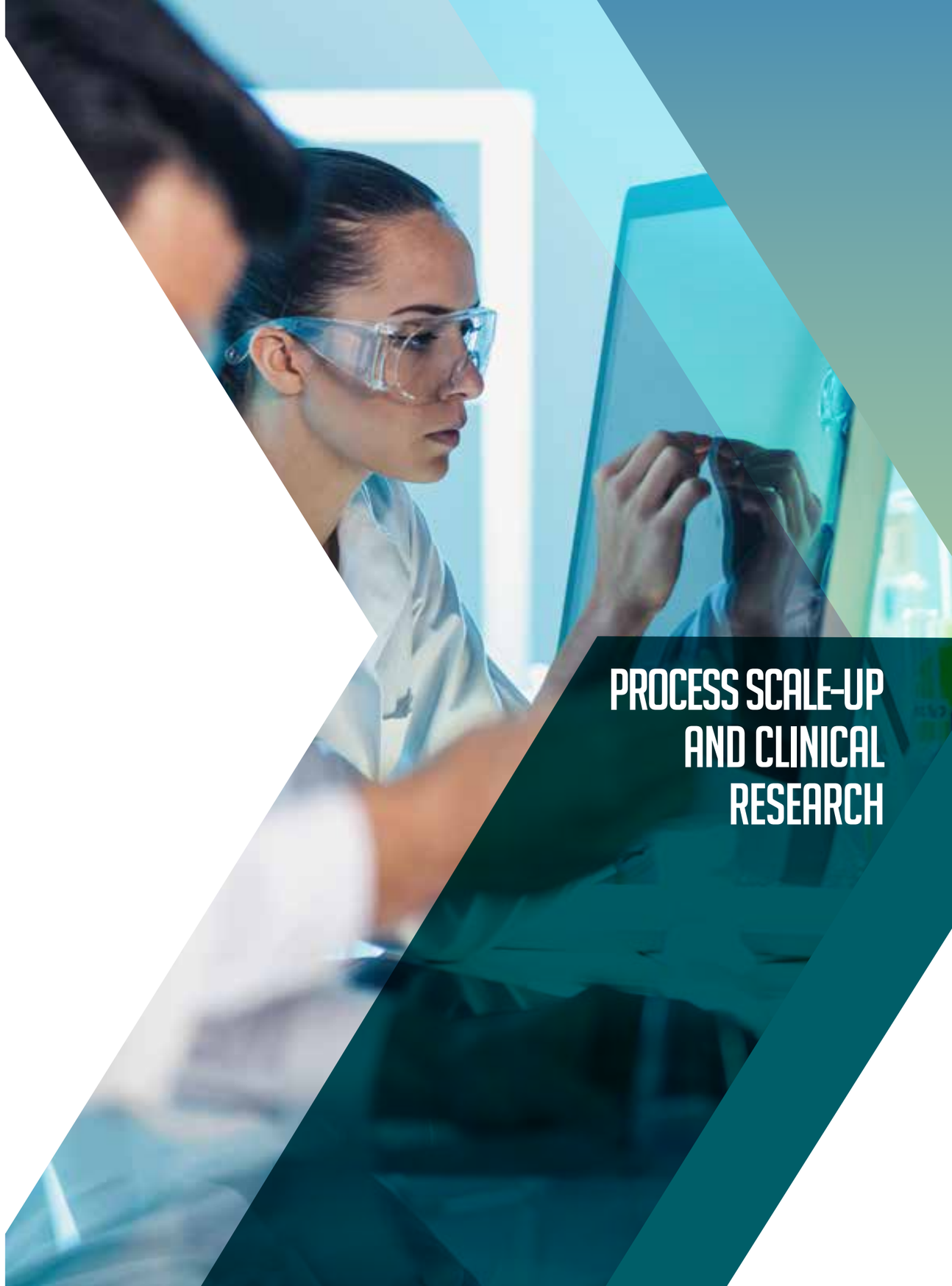
03

PROCESS SCALE-UP
AND
CLINICAL RESEARCH

工艺放大和临床研究

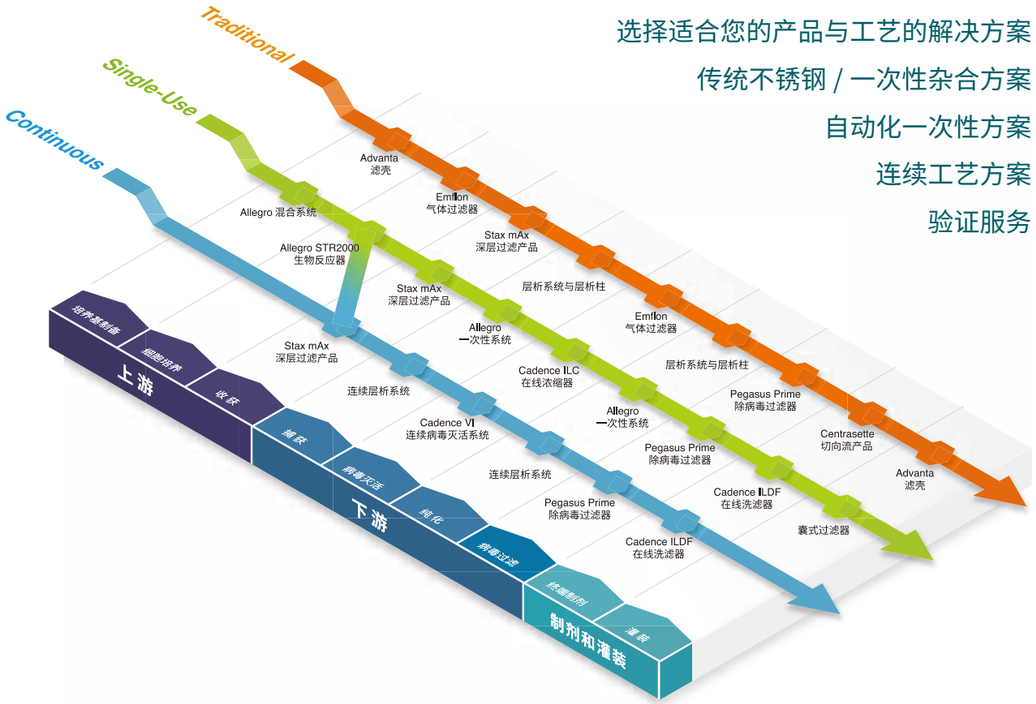
- GMP 生产制造
- QC 测试放行（合规性）
- 临床药效药理研究

工艺开发和临床前研究是执行生物药研发的关键步骤，该阶段不仅对药物的药效、结构，药代动力学及安全性等关键点进行筛选，同时对药物的成药性及放大生产可行性进行确认，决定着新药研发的成败及效率。新药研发公司投入大量的精力用于本阶段平台的搭建及优化，但由于该阶段涉及到多种专业性的工业开发方法及检测手段，且方法间各有所长，因此更多的公司希望能有专家能为他们提供各阶段的应用解决方案及整体平台搭建思路。同时由于该阶段执行多平台的高通量的筛选及验证，因而对于数据的合规性，完整性及可追溯性提出了更高的要求。丹纳赫生命科学在 GMP 生产制造，QC 测试放行（合规性）及临床药效药理研究方面能为新药研发平台提供平台搭建思路，为客户提供成熟，稳健，且数据完整的解决方案。



GMP 生产制造

在 GMP 监管下优化工艺（上游和下游），提高工艺生产率，在稳定工艺下完成临床试验样品的制备。适时完成工艺放大及工艺验证，建设商业规模 GMP 生产线并完成报产。



选择适合您的产品与工艺的解决方案

传统不锈钢 / 一次性杂合方案

自动化一次性方案

连续工艺方案

验证服务

整体解决方案

采用整体解决方案将有助于简化您的生产工艺并使之更高效，加快产品上市步伐，同时降低总体成本。简化的生产工艺，使用了标准的、系统化的、合格的一次性系统设计和组件，可降低操作人员错误风险，有助于确保工艺符合 cGMP，同时保障产品质量。

◉ 传统 / 杂合整体方案

无论批式，补料批式或连续工艺，均可为从上游到下游的所有单元操作步骤，到最终制灌装，提供整体解决方案，以确保材料和设备的连续性和兼容性，从而简化验证和确证过程

◉ 自动化一次性整体方案

提供从上游到下游直至制剂灌装的灵活的全方位一次性工艺解决方案

◉ 连续工艺方案

一系列立即可用的连续工艺产品帮助开发完全连续工艺，或采用连续性孤岛来强化现有工艺

上游培养

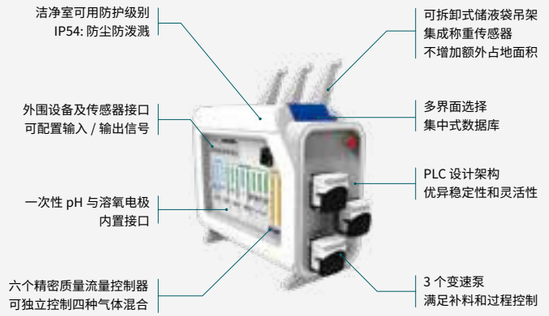
Allegro XRS 25 生物反应器

Allegro XRS 25 生物反应器系统是一种具有独特搅拌和控制特性的一次性生物反应器系统，设计用于哺乳动物细胞在受控条件下的悬浮培养。它适用于从一般生命科学研究到种子培养操作和 2 - 25 升的全 cGMP 生产。

mPath ™ 生物反应器控制系统

Xpansion, Allegro XRS 25, iCellis Nano 生物反应器系统能与 mPath 控制器配对； 强大的控制体系结构，旨在为一次性过程系统提供灵活的稳健性

Pall Corporation

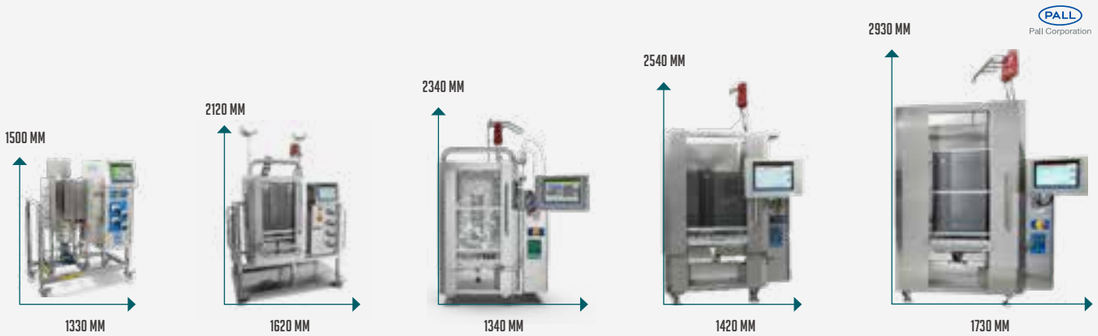


生产规模培养

Allegro STR 生物反应器

Allegro STR 生物反应器系列结合了 Pall 的生物工程专业知识、细胞培养技术和高质量的追求，形成了一系列单一使用的生物反应器，在整个范围内提供一致的、可扩展的细胞培养性能。从设计开始，以提供紧凑、符合人体工程学和直观的交钥匙生物反应器为设计概念，最大限度地提高可用性和过程保证，同时通过简单和直观的操作特性保持细胞培养环境所需的最佳性能。

Pall Corporation



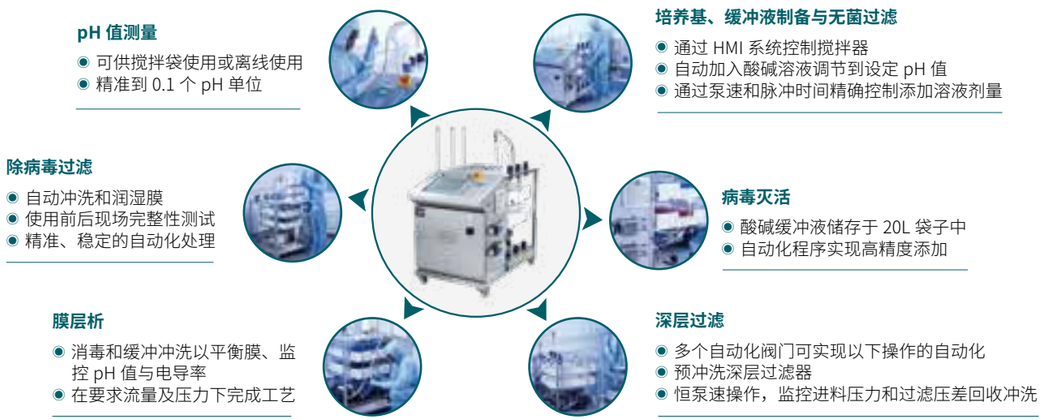
下游分离纯化

Allegro MVP 系统

使用完全一次性的流路、并配备可控制与监控关键参数的一次性传感器。全自动的工艺步骤可保证在最佳条件下实施工艺。

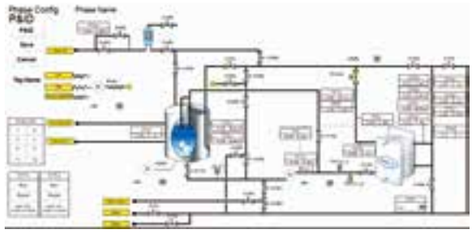
关键特性

- 工程设计优良、运行可靠、稳定、将误操作风险降到最低
- 高度自动化、运行精准、稳定、关键参数可控、人工接触最小化
- 灵活性高、可运行多个不同的工艺



不锈钢系统（标准型或定制型）

- 符合 GAMP5，具有可编辑的配方功能
- 高度自动化、运行精准、稳定、关键参数可控、人工接触最小化
- 提供高度定制化服务



切向流过滤系统可编辑配方操作界面

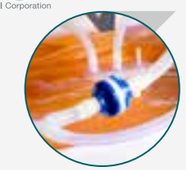
切向流过滤

除病毒过滤

制剂与灌装

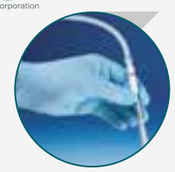
制剂与灌装填充是所有无菌药物生产过程的关键部分，要求最高水平的质量和可靠性。丹纳赫（颇尔）提供一系列一次性灌装技术和服务，使最终用户能够以更高的可靠性和灵活性进行操作 - 同时确保制造过程基于 QbD 原理进行。

所有 Allegro ™一次性系统均体现源自于出色设计的卓越质量和易用性，这些特性使最终用户能够始终如一地满足所有相关的安全和法规要求。同时为所有一次性系统提供完善的验证服务，内容包括测试协议的完整文档记录，以及发布的最终报告，这些都可直接提交相关监管部门供报产使用。



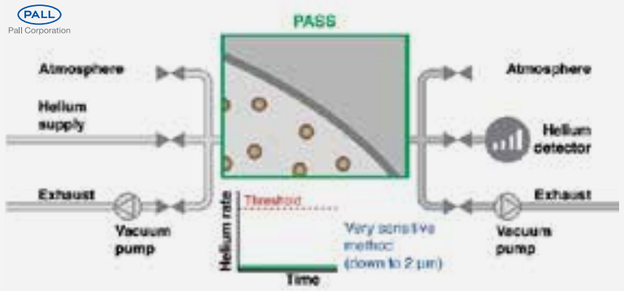
安全的无菌连接

- 高安全性，不含双酚 A
- 简易连接，不分公母头
- 化学兼容性广，PES 材质
- 稳固并方便在任何环境中使用



一次性灌装针

- 一次性使用，可高压灭菌或伽马辐照 灭菌
- 符合 USP 要求，无须预冲洗和干燥
- 单针带有激光蚀记得货号和批号，完整追溯生产记录
- 增加生产时间，减少周转及清洗时间



定制化出厂氦气完整性检测

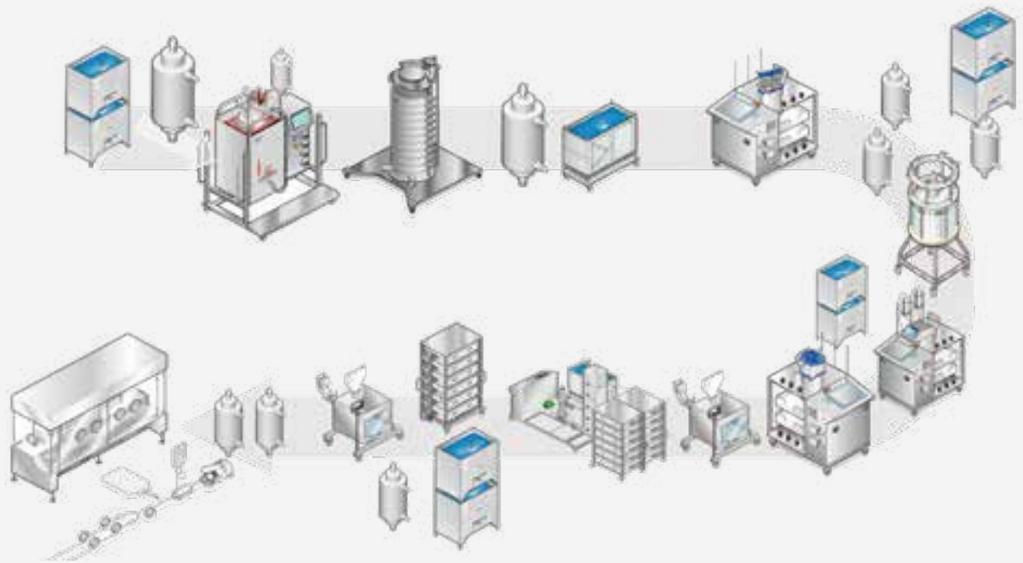
- 单个储液袋 2µm 高精度检漏
- 终端一次性制剂管路 10µm 高精度检漏
- 最大检测容积可达 200L

使用点完整性检测

- 一次性系统使用点检测 (V ⩽ 200 L)
- 兼顾过滤器完整性检测
- 直接流量检测技术
- 快速检测 (15-20 分钟)
- 占地小
- 符合数据完整性相关法规

自动化一次性整体解决方案

提供从上游、下游到制剂灌装的一系列一次性工艺解决方案



运用独特的技术方法，保持制造材料相同，从实验室规模轻松放大到全面 cGMP 商业化生产，为您提供药物生产所需一致的稳健性、可靠性和批次记录。

灵活的配液系统

PALL Pall Corporation

- 一配多的通用型驱动，轻松灵活放大生产
- 操作便捷，符合人体工程学
- 稳健高效的搅拌性能，突破产能瓶颈
- 四种搅拌模式，打通全流程配储液方案

LevMixer® 磁悬浮搅拌系统

WandMixer® 上搅拌系统

Allegro ™ 3D 储液系统

可靠的储液系统

PALL Pall Corporation

- 高透明度膜材，及时观察料液情况
- 高强度袋体封边，保障料液安全
- 高风险控制，出厂 100% 袋体捡漏
- 可单人操作的便捷储液系统

连续工艺方案

CONTINUOUS READY

目标：在更短的时间内以更小的占地面积生产出更高质量的产品

目前业界普遍认为连续工艺方法能够优化生物工艺、降低成本以及保证质量。实现此目标需要新的技术推动革新，丹纳赫生命科学已经开发了关键的使能技术使连续工艺成为现实。

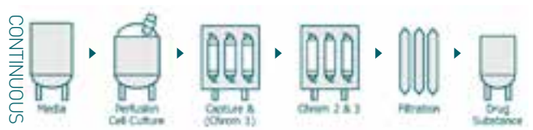
解决方案

无论您准备开发整体连续工艺还是采用局部连续工艺以强化现有工艺，丹纳赫生命科学都可以提供一系列现成的连续技术产品，为您提供帮助。目前已经可用的创新型技术包括**连续病毒灭活、在线浓缩（单程切向流）、在线洗滤**等。除单项技术外，我们还能够帮助您整合这些技术，设计可靠而灵活的整体生物工艺平台，从而加速生产；还可以采用 G-CON 提供的预装配的灵活 POD® 洁净室形式。

连续工艺的优势

- 平行工艺操作显著降低总工艺时间
- 工艺单元尺寸显著减小
- 工艺单元之间的储存容器需求降至最低
- 采用杂合或者用连续技术孤岛应用消除工艺瓶颈同样见效

工艺步骤	步骤占用时间
培养基制备	
培养工艺	
收获澄清	
主要纯化	
精制纯化	
除菌过滤	



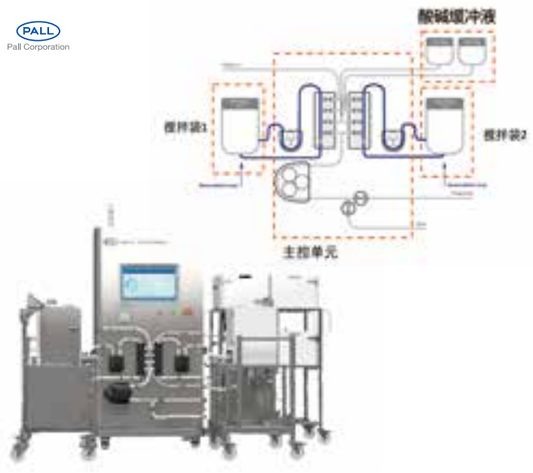
工艺步骤	步骤占用时间
培养基制备	
培养工艺	
收获澄清	
主要纯化	
精制纯化	
除菌过滤	

时间节省潜能
（提高工厂利用率）

Cadence 连续病毒灭活系统

PALL Pall Corporation

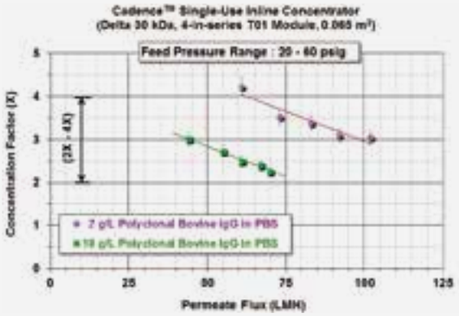
- 全自动半连续运行
- 可匹配高达 2000 L 上游培养规模
- 可全自动处理批式层析洗脱产品
- 一次性伽马辐射流路
- 符合 GMP 标准
- 使用成熟的低 pH 病毒灭活方法
- 两个搅拌器同步交替运行，一台搅拌器注液，另一台进行灭活处理
- 灭活周期完全在搅拌器中进行
- 再循环回路使得流体柔和进入搅拌袋，将泡沫与泼溅的风险降至最低



Cadence 在线浓缩器

可降低工艺流程中料液体积，可安装到现有的工艺系统中或作为单独装置使用

- 下游工艺连续浓缩
- 膜块预先组装好，即装即用
- 通过减少流体停留时间和剪切作用，降低产品损坏或聚合的潜在可能

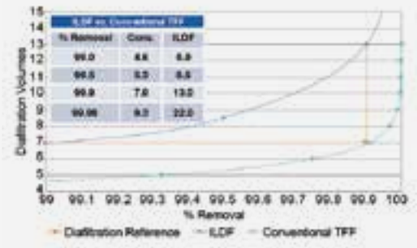


Cadence 在线洗滤模块

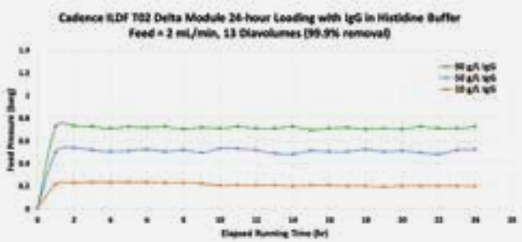
设计用于连续工艺中缓冲液交换或污染物去除

- 完全连续洗滤
- 显著减少了系统滞留体积
- 膜块预先组装好，即装即用
- 通过减少流体停留时间和剪切作用，降低产品损坏或聚合的潜在可能

Cadence 在线洗滤与传统切向流洗滤体积数对比

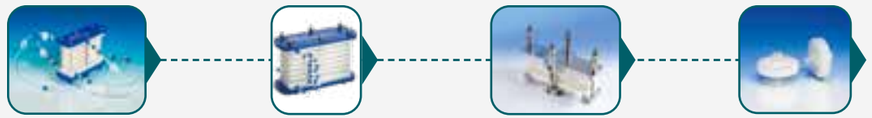


不同浓度 IgG 长时间稳定运行



专利技术组合重新定义连续制剂工艺

Pall Corporation



Cadence 在线浓缩 | Cadence 在线洗滤 | Cadence 在线浓缩 单程切向流 | 0.2 µm

整体解决方案成功实例

01 杂合整体方案

挑战：

亚洲客户需要灵活的生物制造工厂，用于他们多个单克隆抗体的 2000 L 规模生产。

解决方案：

上游的一次性解决方案使用了 25 L 种子生物反应器，逐步放大到 2000 L 一次性生物反应器。下游采用杂合系统解决方案，涵盖培养基和缓冲液制备，层析和除病毒过滤，并由颇尔验证服务提供支持。

附加价值：

提供给客户整条工艺流水线、简化材料管理和验证并优化整体工艺效率。

1 x XRS
种子生物反应器

1 x STR200
种子生物反应器

1 x STR1000
生产型生物反应器

3 x STR2000
生物型生物反应器

2 x Stax
深层过滤支架

3 x SS 层析系统 600LPH
在线释稀能力

9 x Columns
多种尺寸组合

3 x SUMVP
多功能系统

1 x SS TFF 系统

18 x SU- 混合器
SU- 储液系统

02 连续下游工艺

挑战：

一家欧洲合约生产商希望为其 1000 L 规模单抗工艺提供完整下游解决方案，需要结合最新的一次性和连续流工艺技术。

解决方案：

为其下游工艺设计了整体连续流解决方案，其中包括深层过滤、连续多柱层析系统、连续病毒灭活系统和相关产品存储。

附加价值：

我们的专业人员了解新工艺及新技术，并且在现场完成测试工作可帮助加快用户新工艺的实施。我们还对现场的一次性系统进行了标准化处理，以减少库存并简化操作人员培训。

QC 测试放行（合规性）

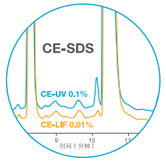
贯彻质量风险管理和药品生产全过程管理的理念，通过提供符合 GMP 要求的产品、验证和服务解决方案并符合数据完整性和审计追踪的要求，对各个环节可能出现的风险进行管理和控制

制品质检

帮助企业建立批准的操作规程和经过验证或确认的检验方法，对制品进行检查和检验，并保证数据依从性和 GMP 法规要求。

生物制药质检方法

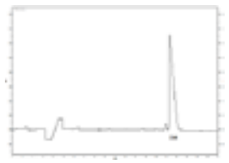
在一个平台上实现多重表征与应用：CE-SDS • cIEF • CZE • 糖基化分析 • 核酸分析



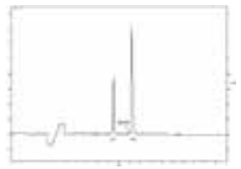
通过金标准 CE-SDS 进行纯度 / 大小异质性分析

使用 CE-SDS 进行纯度 / 大小异质性测定。对蛋白进行自动定量检测与早知分析，更高的分辨率，更准确的定量效果和更优的重复性。

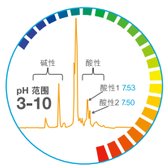
与传统的平板凝胶电泳相比，此方法具有更高的分辨率，更高的定量准确度。CE-SDS 方法已成为生物制药中蛋白纯度分析的金标准。用于分析还原和非还原的变性蛋白。



非还原典型图谱



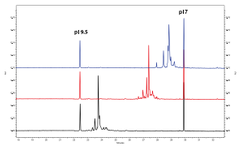
还原典型图谱



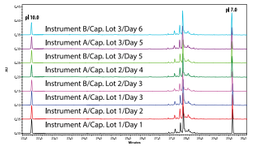
通过超高分辨率 cIEF 分析蛋白电荷变异体

cIEF 为公认最灵敏的等电点测试方法，可以实现自动化 cIEF 测定，准确测定等电点，并实现各个不同电荷属性组分的定量分析。

PA800 Plus 系统具有优化的 cIEF 方法，适合多种蛋白药物的等电点分析。



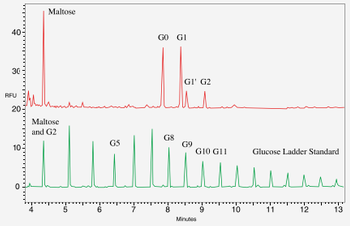
图为三种不同的单克隆药物在相同分离条件下可获得高分辨等电点测定结果



图为两台 PA800 Plus 系统对单克隆抗体在不同日期内等电点测定的精密度结果。

糖蛋白的糖基微观不均一性表征及糖谱分析

蛋白质的糖基化是极其重要的一种蛋白质翻译后修饰，会影响蛋白质的功能、血清清除率和稳定性等各种性质。PA800 Plus 生物制药分析系统具有简化的糖蛋白糖谱制作功能。通过对糖基特异性地准确定量，您能在 PA800 Plus 系统上获得各糖型含量和分布差异信息。

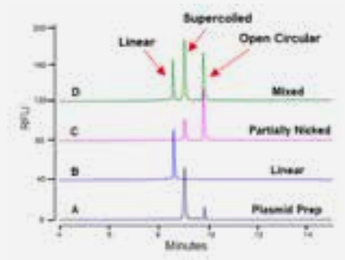


在 PA800 Plus 系统上对鼠单克隆抗体的 N-寡糖进行分析的结果。通过毛细管电泳可以将 G1 和 G1` 两种糖的位置异构体区分开。

CE-LIF 方法对质粒纯度的分析

质粒 DNA 常被用作疫苗和基因治疗产品中基因传递的载体。它也是制造腺相关病毒和慢病毒的一个重要中间产物。食品药品监督管理局（FDA）指南建议制造商提供一个大于 80% 超螺旋质粒含量的标准用于批放行。

毛细管电泳激光诱导荧光的检测方式，提供了一个快速、灵敏、可重复和自动化的质粒 DNA 亚型定量分析方法。 CE-LIF 相比于平板凝胶电泳的优点包括：分析快，自动化程度高，设置简单，灵敏度和重现性高，定量精确，自动样品装载，并减少废弃物产生。



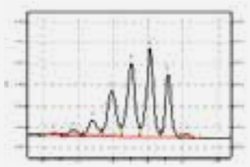
未经处理的 5kb 质粒产品不同亚型的确认

部分应用实例

促红细胞生成素（EPO）电荷变异体的表征

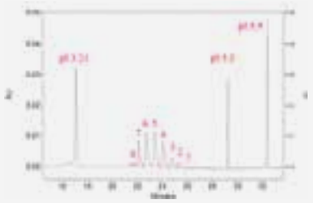
促红细胞生成素（EPO）具有较高含量的糖基化修饰，导致 EPO 分子的微观不均一性，成为携带不同糖链变异体（Isoform）的混合物。变异体的种类和含量是 EPO 产品质量控制的重要参数。SCIEX 提供两种方法表征 EPO 变异体。

欧洲药典使用毛细管区带电泳的方法（简称 EP-CZE）进行 EPO 变异体的表征。毛细管区带电泳（CZE）利用待测物质的电荷 / 体积的差异进行分离。SCIEX 也提供优化快速的方法对 EPO 进行快速表征。平衡时间更快，出峰时间更快。



A. 快速 CZE 方法对 EPO 的表征

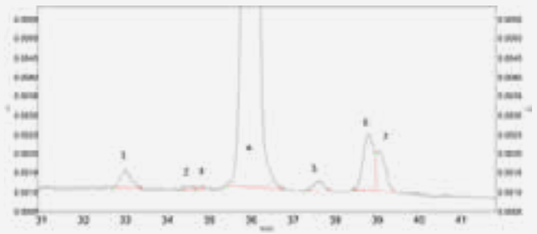
采用毛细管等电聚焦方法（cIEF）也可以对变异体进行分离。



B. cIEF 方法对 EOP 的分析

生长激素（GH）电荷异质性表征

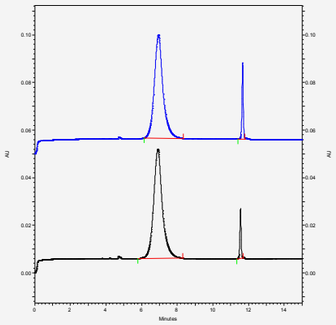
生长激素电荷异质性表征的文字和图片位置与多糖蛋白结合疫苗中游离载体蛋白的检测互换。



生长激素（GH）电泳图谱（4 号峰为 GH；1、2、3 为碱性异构体；5、6、7 为酸性异构体）

多糖蛋白结合疫苗中游离载体蛋白的检测

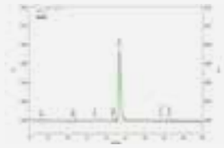
游离载体蛋白的含量是疫苗质量控制的重要指标，也是反映疫苗质量的主要参数之一，毛细管胶束电动色谱法（MEKC）可以测定多糖蛋白结合疫苗原液中游离载体蛋白。分离度高、简单、快速，可适用于单价多糖蛋白结合疫苗原液中游离载体蛋白的检测。



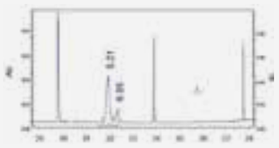
MEKC 法对载体蛋白 CRM197 和多糖蛋白结合疫苗分离的电泳图

人乳头瘤状病毒（HPV）疫苗纯度及等电点的检测

CE 技术可以有效地实现 HPV 疫苗与其他杂质之间的分离，可以有效实现对 HPV 疫苗纯度的监控。此外，通过 cIEF 方法也实现对 HPV 疫苗电荷异质性的分析和等电点的测定，并具有良好的重现性。



HPV 疫苗的 CE-SDS 分析结果图



HPV 疫苗 cIEF 的检测结果图

关键产品及应用

PA 800 Plus 药物分析系统

使用 CE-SDS 进行纯度 / 大小异质性测定。对蛋白进行自动定量检测与早知分析，更高的分辨率，更准确的定量效果和更优的重复性。（药典方案）
cIEF 电荷异质性分析。cIEF 为公认最灵敏的等电点测试方法，可以实现自动化 cIEF 测定，准确测定等电点，并实现各个不同电荷属性组分的定量分析。
快速鉴定糖基异质性，能够以极快的速度分析糖基。结合简化的样品制备、快速分离和自动糖基鉴定。（药典方案）
CE-LIF 方法对质粒纯度的分析。

不溶性微粒检测仪 HIAC 9703+

药典标准测试方法下的治疗用蛋白注射制剂不溶性微粒检测，满足多国药典测试要求及 USP<787> 下的最小 0.2mL 体积测试，确保制剂的高质量品质。

艾杰尔 - 飞诺美 bioZen 生物制剂分析色谱柱

bioZen 8 种色谱固定相：bioZen Intact XB-C8、bioZen Intact C4、bioZen SEC-2、bioZen SEC-3、bioZen Peptide PS-C18、bioZen Peptide XB-C18、bioZen Glycan、bioZen WCX，与液相 / 质谱系统连接，用于蛋白药物分子量测定与蛋白纯度测定、氨基酸序列、翻译后修饰、二硫键以及寡糖与糖型分析、产品相关杂质和工艺杂质分析、电荷异质体分析、聚集体与片段分析、蛋白药物结构 Native-MS 分析。bioZen N-Glycan Clean-up 96 孔板，用于净化回收荧光标记的 N- 糖链。

原辅料包材

提供对原辅料、包装材料等进行取样、检查、检验以及稳定性考察的解决方案，确保符合相关的质量和法规的要求。高分子药物辅料 PEG（聚乙二醇）

TripleTOF® 质谱系统
高分子药物辅料 PEG（聚乙二醇）

bioZen Glycan + Luna Omega Sugar 色谱柱
辅料中糖类、氨基酸测定；

Biosep 系列色谱柱
与液相系统连用，用于高分子药物辅料 PEG（聚乙二醇）的分析

环境检测

提供符合 GMP 和药典方法要求的环境检测解决方案，全方位监测制药用水 TOC、电导率和水温，以及各级洁净区内空气尘埃粒子的准确检测。

Anatel 系列 TOC 总有机碳检测

MetOne 空气颗粒计数器

临床药理和药效学研究

对临床使用的药物，进行人体药动学和药效学评价，为临床筛选疗效高、毒性小的药物，避免毒副作用，达到安全、合理用药的目的

STEP 01

临床药代动力学

血药浓度监测

SCIEX Triple Quad ™三重四极杆质谱系统
SpectraMax M5e 多功能酶标仪

代谢物鉴定

SCIEX X500 系列和 TripleTOF® 系列飞行时间高分辨质谱

样本前处理

BLS Biomek 自动化工作站

STEP 02

临床药效学

药效学指标检测

BLS CytoFLEX 流式细胞仪

药效学检测 Assay 制备

BLS Biomek 自动化工作站

药物相互作用

SCIEX Triple Quad ™ 三重四极杆质谱系统 , QTRAP® 复合线性离子阱质谱系统

STEP 03

病理检测

病理观测

Leica IVD 正置显微镜

SCIEX Triple Quad ™三重四极杆质谱系统

血药浓度监测

针对复杂体内样本的血药浓度定量分析，具有超高灵敏度和耐用性，软件符合 21 CFR PART 11 法规标准，增强数据安全性

毒代动力学

针对复杂体内样本中毒剂量下的药物浓度进行定量分析，具有超高耐用性和准确性。

SCIEX X500 系列和 TripleTOF® 系列飞行时间高分辨质谱

代谢物鉴定

高分辨质谱具有长期稳定的高质量精度，获得准确的一级和二级高分辨信息，提供卓越的未知代谢物鉴定能力 MetabolitePilot ™ 可以进行先进的大、小分子药物代谢物数据处理、解读和报告。

Beckman Coulter Biomek 自动化工作站

样本前处理

用于完成 LC/MS 样本前处理，包含有机试剂的萃取等工作，自动化的完成样本制备。

药效学检测 Assay 制备

实现系列稀释，Assay 制备，帮助客户节省人力同时，实现步骤的标准化，帮助获得更真实的结果。

Beckman Coulter CytoFLEX 流式细胞仪

药效学指标检测

多参数检测，实现细胞活性、增殖、周期、调亡、信号转导及其他功能性的快递高通量检测。

细胞学检测

多参数检测，实现细胞活性、增殖、周期、调亡、信号转导及其他功能性的快递高通量检测。

SCIEX QTRAP® 复合线性离子阱质谱系统

药物相互作用

对两种及以上药物服用后的血药浓度进行监控以研究可能的药动或药效学相互作用，独特的 MRM^3 功能，进一步提升 MRM 选择性，具有高专属性和准确性。

Moldev SpectraMax M5e 多功能酶标仪

血药浓度监测

集分光光度仪、荧光光度仪和发光光度仪于一体，对分子水平的定量检测和纯度分析、细胞水平的蛋白表达、细胞状态的评价及细胞因子含量的检测，具备科学、完整的硬件性能验证流程和软件合规验证方案。

MolDev ImageXpress Micro 4 高内涵成像分析系统

体外细胞水平药效评价

基于细胞水平快速高通量进行抗体结合、细胞增殖、凋亡、杀伤等药理药效的检测。

体外细胞水平毒性评价

基于细胞水平快速高通量进行细胞增殖、血管生成、神经毒性、干细胞、细胞迁移等毒理学效应检测。

Leica 正置显微镜

毒理学观察

病理观测

具备明场、荧光及 DIC 模块，及智能化自动切换模式及自动光强调节。广泛适用于病理科、分子病理科、检验科及皮肤、血液等其他临床科室，进行细胞学、病理学、血液学等的观察及临床报告图片采集。

04
COMMERCIALIZE

商业化生产

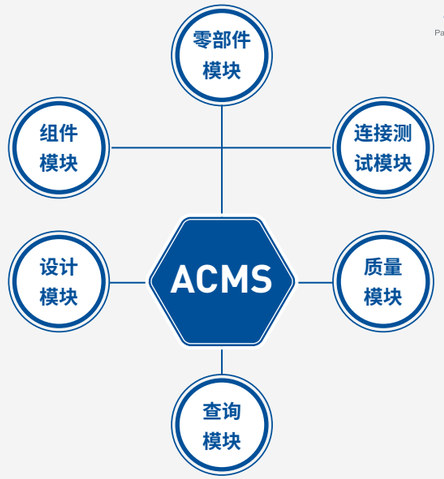
- 供应链与技术支持
- 快速扩大产能
- 先进技术应用与工艺变更

生物药商业生产需要能够始终如一地满足安全和法规要求，供应商应具备强大的技术支持以及稳定和可靠的供应链为全球客户提供服务，持续满足所有必要的质量要求。

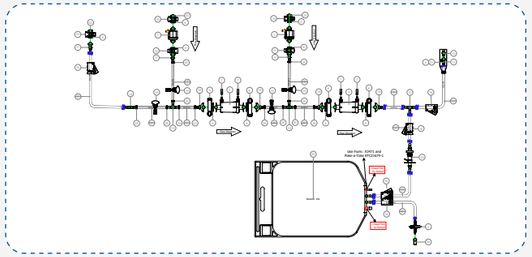
供应链与技术支持

在 GMP 监管下实现稳定生产，降低运营成本，根据市场变化灵活调整生产批次及规模。

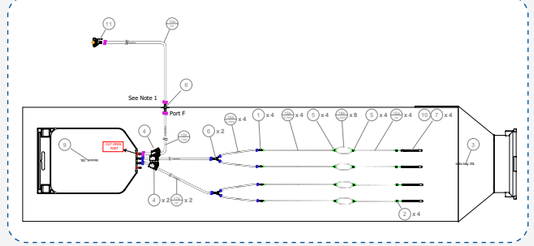
Allegro 中央管理系统 (ACMS)



- 统一的数据库，包含所有设计 / 组件
- 完全受控且可追溯
- 在线系统
- 首选组件方法
  - 合格的供应商
  - 广泛的监管信息
  - 现货供应
- 系统设计管理
  - URS 管理，设计和报价
  - 工程资格
  - 连接验证



一次性冗余除菌过滤组件



一次性灌装组件

供应链突发事件应急策略

产品	首要生产点	次要生产点 / 应急供应
Allegro 组合件	Medemblik / Puerto Rico	所有 3 个生产点
Allegro 搅拌袋	Medemblik	Hoegaarden
Allegro 生物反应袋	Medemblik	Hoegaarden
iCELLis 生物反应器	Hoegaarden	Medemblik
Allegro 膜材	External Multilayer Film (EU)	Validated 2nd site; same supplier, resins (US)
部件	Common purchased sources	Many w/ 2nd sites; Many alternates

全球专家团队遍布各区域，提供当地服务

3 个工艺开发实验室

>20 学者专家

>15 已转移工艺

项目管理办公室

>50 项目经理

4 个生物工艺设计中心实验室

>100 工程专家

>30 已完成项目

售后服务

专职及本土化团队

快速扩大产能

丹纳赫生命科学提供的工艺整体解决方案均可在 G-CON 预制洁净室 POD 系统中提供。POD 与工艺设备同时制造可简化生产流程并缩短部署时间。丹纳赫生命科学旗下颇尔生物技术与 G-CON 制造公司合作设计和部署整体解决方案，帮助解决生物制药产能限制。这种合作方式还提供了扩展制药设施的灵活性，可以从较小的占地面积开始逐步放大，也可以直接建造用于 cGMP 生产的工厂。

完善的灵活性帮助迅速放大工艺

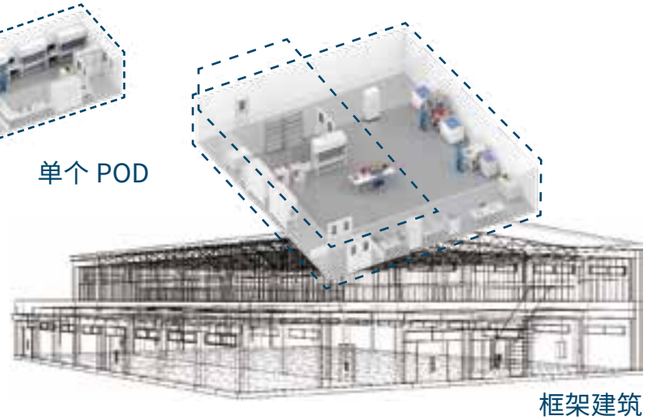
工艺开发 → 中试放大 → 临床制造 → 商业规模

在 10 个月内开发和部署新的模块化洁净室中的生产设施

01 PODs 到达场所

单个 POD

02 每个 POD 进入框架
建筑后完成组装配合 →



框架建筑

03 PODs 安装到位后
Pall 工艺设备安装 →

先进技术应用与工艺变更

与监管当局沟通及合作，应用新技术以提高药品质量、提高风险控制水平及降低生产成本，完成工艺验证与变更，协助完成 cGMP 及药典更新

制药企业对连续工艺的期望

可以通过使用更少的步骤和更短的处理时间的集成工艺来改善药物生产。

- 需要较小的设备占地面积
- 支持强化的开发方法（例如，QbD 以及 PAT（过程分析技术）模型的使用）
- 实现实时产品质量监控
- 提供灵活的操作以允许按比例放大，缩小和平行放大，以适应不断变化的供应需求。
- 这种操作上的灵活性可以减少对某些批准后监管文件的需求。

监管当局期望

采用连续工艺进行药品生产将减少药品质量问题，降低生产成本，并提高患者对优质药品的利用率。

对连续工艺关注要点

- 生物污染水平管理
- 批定义与偏差管理
- 设计空间
- 病毒安全（病毒清除策略）

连续工艺中病毒安全控制与验证策略进展

Pall Corporation

病毒安全控制方法		层析方法	病毒灭活	除病毒过滤
与监管当局对话	先验知识评估	强大的现有先验知识框架		
	风险评估	● 高的载量，更高的上样量 ● 连续序列中第 2 根层析柱上样及清洗再生时额外接触的潜在病毒	● 滞留体积 ● pH 电极的稳定性与精确度	● 过滤器切换 ● 完整性检测失败的影响 ● 工艺中断 ● 低压力 / 低流量 ● 高处理量 / 长时间
	批式模拟验证	● 批式模拟可能实现，方法正在开发	● 已可采用批式模拟完成验证 ● 验证等价于批式工艺，以充分混合为核心	● 批式模拟固有的过滤器切换 ● 开发多种连续验证方法 ● 对完全集成的连续除病毒过滤的真实批式模拟……

已经完成并达成共识　　方法还在开发

作为连续工艺的领先供应商，持续以技术为本，积极与监管当局进行充分沟通，帮助制药企业顺利应用连续工艺技术