

# 生物制药白皮书

## 抗体药市场及应用方案

# 综述概览

抗体药已经在抗肿瘤领域和自身免疫类领域的治疗占据极其重要的位置，且同小分子药相比，抗体药研发周期较短开发成功率较高。全球范围内抗体药物市场庞大且未来市场广阔，复合增长率超过10%，发展十分迅猛。随着抗体药物的深入研究与突破，其治疗领域将会进一步扩大。

# C 目录

## CONTENTS

<b>抗体药行业发展</b>	4
<b>抗体药研发及生产工作流程</b>	5
<b>抗体药研发及生产过程中涉及的分析检测应用</b>	8
• 靶点筛选与验证	8
• 靶基因拷贝数检测	9
• 质粒测序验证	10
• 病原体筛查	11
• 宿主核酸残留检测	12
• 支原体检测	14
• 抗体热稳定性测定	16
• 微生物鉴定	17
• 细胞系鉴定	20
• 无菌检测	22
<b>仪器服务计划</b>	23
<b>相关产品信息详细介绍</b>	28

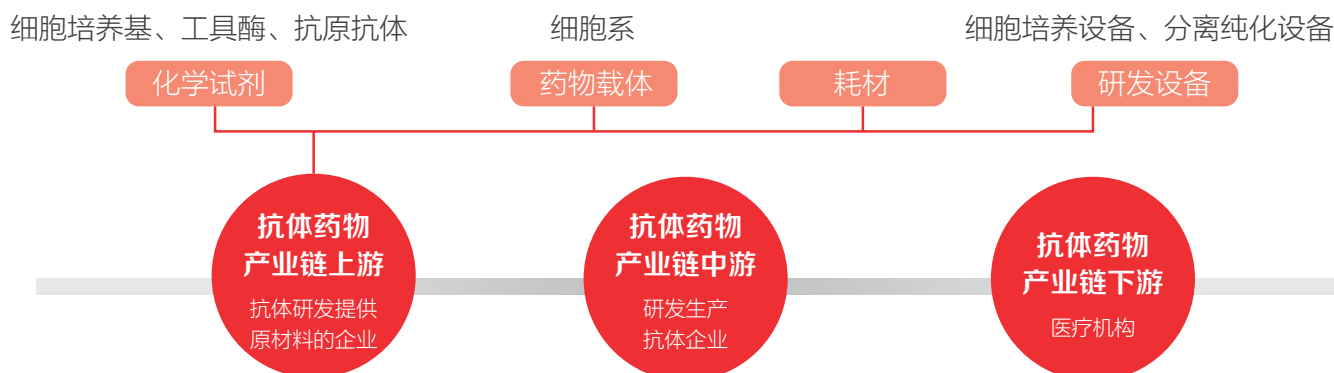
# 抗体药行业发展

抗体药已经在抗肿瘤领域和自身免疫类领域的治疗占据极其重要的位置，且同小分子药相比，抗体药研发周期较短开发成功率较高。全球范围内抗体药物市场庞大且未来市场广阔，复合增长率超过10%，发展十分迅猛。随着抗体药物的深入研究与突破，其治疗领域将会进一步扩大。截至2021年底，美国FDA累计批准超过100款抗体药物，中国上市用于临床的生物工程抗体类药物及抗体诊断试剂超过50个品种，抗肿瘤品种占43%，风湿类风湿和银屑病治疗抗体占24%。**且国内抗体类药品市场已涨至超过200亿元规模。**

- 抗体药的发展历经四代进化：鼠源抗体、人鼠嵌合抗体、人源化抗体、全人源抗体
- 抗体药物主要分为：单抗(单特异性抗体)、抗体偶联药物(ADC)、双抗、融合蛋白、抗体片段等



- 热门品种是贝伐珠单抗、曲妥珠单抗、利妥昔单抗、帕妥珠单抗和西妥昔单抗
- 目前中国的抗体药开发涉及20多个靶点，热门靶点有PD-1/PD-L1、HER2等
- 产业链情况：



- 抗体药物研发企业2021年1月至今共发生融资事件超过200起。从区域分布看出，融资事件发生率依次为上海，江苏，北京，广东和四川等省份

**在中国，抗体药市场的成长速度预计在2022-2025年期间会超过10%。**

- 需求端：肿瘤等疾病重病率高、患病率增高等；
- 可及率较高：医保覆盖率提高(目前已有4款PD-1、首款ADC进医保)；
- 生物类似药市场高速增长，药企license-in模式引进进口药物；
- 创新技术的发展：ADC、双抗是更有可能产生“重磅炸弹”的新方向；
- 国家政策鼓励发展创新药(me-better & first-in-class & best in class等)。

# 抗体药研发及生产工作流程

抗体药物从早期研发、工艺开发和放大到生产质控，每个环节均存在极其复杂的不确定性。为准确监控整个抗体药物过程中可能存在的变化，需要对其中多个关键节点进行质量分析及监控，从而保证进入下一阶段前产品的可靠性。下图列出了一些主要的节点以及赛默飞基因科学事业部所能提供的解决方案。



以上为法规、准则要求检测项目

图1. 抗体药物研发及生产流程

## 参考法规和准则文件：

抗体药物的研发及生产有着非常严格的规定，以此保证药物的质量和效果能达到预期水平。其主要参考的相关法规及指导原则如下：

- 人用单克隆抗体质量控制技术指导原则-2020
- 人用重组单克隆抗体制品生产通用技术要求-2020
- 人用重组DNA制品质量控制技术指导原则
- 抗狂犬病病毒单克隆抗体新药临床试验技术指导原则-2022
- 新型冠状病毒中和抗体类药物申报临床药学研究与技术资料要求指导原则(试行) 2020
- 新型冠状病毒中和抗体类药物非临床研究技术指导原则-2021
- 特异性人免疫球蛋白药学研究与评价技术指导原则
- 生物组织提取制品和真核细胞表达制品的病毒安全性评价技术审评一般原则
- 重组制品生产用哺乳动物细胞质量控制技术评价一般原则



- 细胞库质量管理规范-2017
- 2020年版《中国药典》
- The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (人用药品技术要求国际协调理事会)，简称ICH (国际协调理事会)发布的相关指导方案

## 赛默飞药物分析方案助力抗体药申报上市

抗体药物的研发、工艺开发放大以及生产流程涉及生化、免疫、核酸等多种检测方法，其中基于核酸的检测是近10年新开发出的检测手段。通过检测核酸物质或测得核酸序列，不仅能用于寻找新的靶点，验证药物功能，还能监控微生物污染，鉴定细胞系。而赛默飞能为抗体药公司提供完整的核酸检测仪器及应用解决方案。

药物分析全流程的理想平台

高通量测序  
NGS系统

Ion Torrent高通量测序仪是全自动的测序平台，最大程度减少人工操作，适用于早期药物靶点发现及验证。



基因芯片分析  
系统

全自动基因芯片分析系统实现了无需手动的基因芯片处理。适合于对大量样品进行高通量检测，例如 GWAS 研究、高通量药物筛选等。



磁珠纯化  
系统

Kingfisher Flex磁珠纯化系统可进行多种质控检测样品的高通量自动化制备，包括宿主DNA残留、支原体检测、病原体筛查等。



荧光定量  
PCR系统

QuantStudio系列荧光定量PCR系统是全面的核酸检测平台，可用于宿主DNA残留检测、支原体检测、病原体筛查、基因表达分析等应用。



数字  
PCR系统

数字PCR系统是荧光定量PCR的有效补充。可用于AAV滴度测定、宿主DNA残留检测、标准品定量等应用。



毛细管电泳基  
因分析仪

SeqStudio系列毛细管电泳基因分析仪既能进行Sanger测序，又能进行片段分析，适用于质粒序列测定、微生物鉴定以及细胞系鉴定。



自动快速微生  
物检测系统

VersaTREK全自动快速微生物检测系统基于呼吸法原理，全面监测微生物生长，对微生物污染可以快速报告，时半功倍。



图2. 药物分析检测仪器平台

6

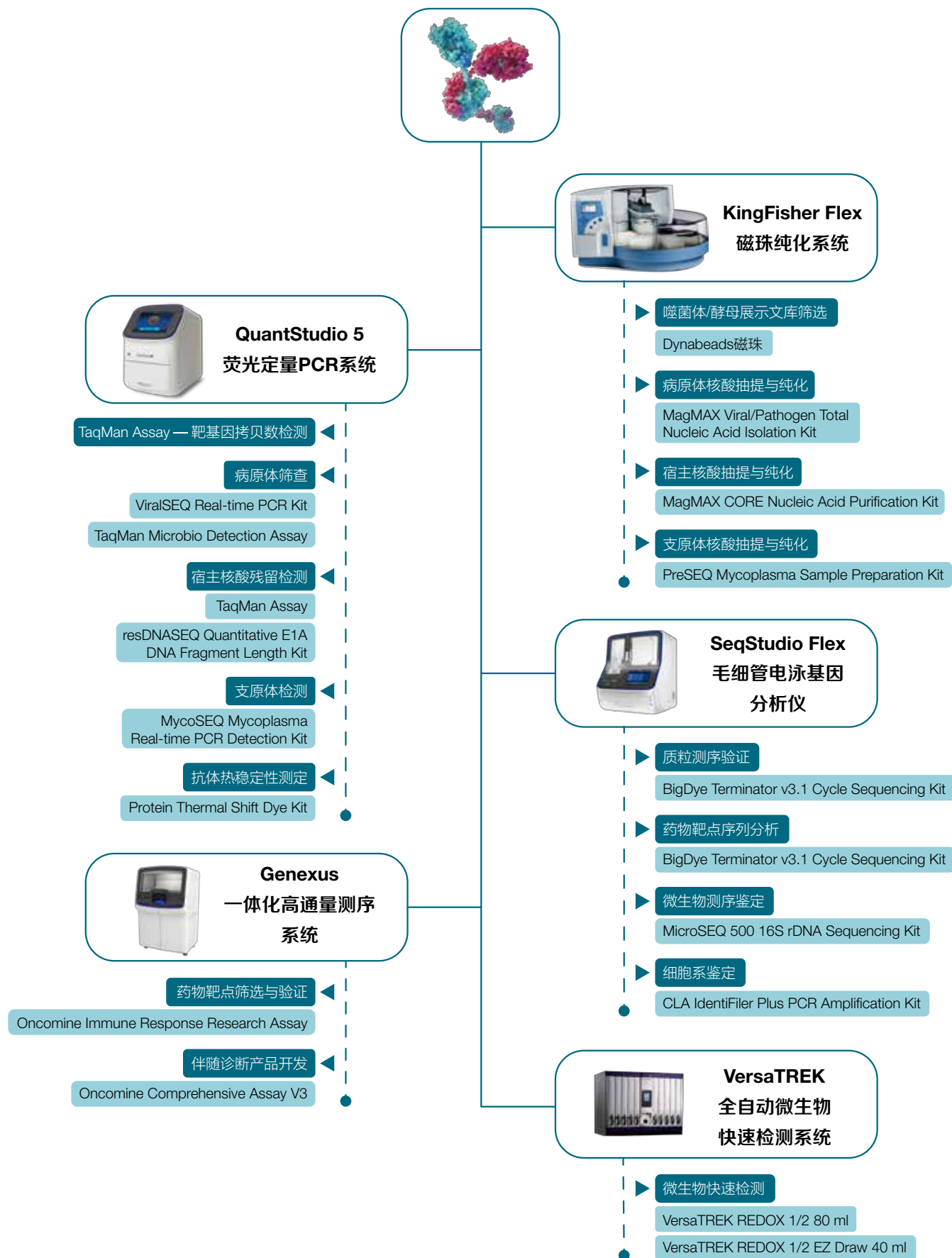


图3. 抗体药物分析检测项目及相关试剂盒

# 抗体药研发及生产过程中涉及的分析检测应用

## 靶点筛选与验证

### • 靶点筛选与验证的重要性

药物靶点的筛选是药物开发过程中的极其重要的一部分，根据2021年6月份发表于美国《自然》杂志关于抗体药物发展概况的综述文章可知截止2021年4月FDA批准的抗体类药物已经达到了100个，但是覆盖的靶点却是很有限制的，其中的10个靶点(配体及其受体对)占获批量的42%。因此借助有效的方法，开展大规模、快速、高效的靶点筛选显得格外有意义。利用基因测序技术和常规PCR系统可以对靶点筛选中常用的SNP、CNV、基因突变、融合、插入和缺失进行检测，尤其芯片技术结合高通量测序技术还可以高效快速地对大样本进行检测，大大节约了靶点筛选的时间和成本。

### • 靶点筛选与验证方法

通过科研文献调研发现，在靶点筛选方法的选择上，高通量测序和基因芯片技术因其筛选的通量高，速度快等优点脱颖而出。例如，2017年发表于Protein Engineering, Design & Selection杂志的文章《Discovery of internalizing antibodies to basal breast cancer cells》

中就利用Microarray的方法对683份乳腺癌相关细胞样本进行了高效的抗体作用靶点分析，筛选出4个潜在的跨膜结合受体可以作为潜在的乳腺癌治疗的作用靶点。2022年发表于Cancer杂志的文章《GPR64, Screened from Ewing Sarcoma Cells, Is a Potential Target for Antibody-Based Therapy for Various Sarcomas》则利用Ion Torrent Next-Generation Sequencing System对Ewing肉瘤细胞进行转录组测序发现了GPR64基因异常的表达，该结果又进一步通过PCR扩增技术在多个Ewing肉瘤细胞系中得到验证，而为了确保PCR增产物的特异性和准确性，研究人员还利用毛细管电泳技术在ABI 3130基因分析仪上对PCR产物序列做了再次确认。通过一系列实验确认了GPR64对于Ewing肉瘤的治疗是一个极具潜力的抗体药成药靶点。

针对靶点验证环节，可供选择的验证方法有荧光定量qPCR检测技术，数字PCR技术及毛细管电泳(CE)技术。

	靶点筛选		靶点验证		
	高通量测序仪(NGS)	基因芯片(MA)	实时荧光定量PCR	数字PCR	毛细管电泳(CE)基因分析仪
					
检测原理	Ion Torrent二代测序原理：向DNA聚合反应中每加入一个dNTP，便会释放出一个氢离子。采用半导体测定这些氢离子引起的pH值变化，通过同时检测千万起此类变化，可以测定各个待测片段的序列。	在固体表面固定成千上万DNA克隆片段，人工合成的寡核苷酸片段，用荧光或其他标记的mRNA、cDNA或gDNA探针进行杂交，从而同时快速检测基因表达，DNA序列突变等。	qPCR技术是通过在DNA扩增过程中，以荧光染料检测每次PCR循环后产物总量的方法	数字PCR通过将大量PCR反应区室化处理为数千个纳升级规模的反应，每种反应包含零、一种或仅少数种DNA分子。通过对阳性反应进行计数，并应用泊松统计，可实现样品绝对定量。	通过毛细管电泳(CE)进行的DNA测序可用于确定特定片段或基因片段的碱基序列，而片段分析可基于PCR利用特定DNA靶标设计的引物生成荧光标记DNA片段并获得相对大小、相对定量和基因分型信息。
检测位点数	++++	+++	++	++	++
数据分析难度	++++	+++	++	++	++
主要应用	靶向测序，转录组测序，外显子组测序，SNP和CNV分析，小分子RNA和microRNA测序，病毒及细菌分型，de novo测序，微生物测序等	细胞遗传学/拷贝数分析，人类基因分型，药物基因组学，微生物组，转录组图谱分析等	基因表达分析，microRNA分析，CNV及SNP基因变异分析，蛋白质表达分析，突变检测，NGS和微阵列结果验证等	基因表达分析，microRNA分析，CNV及SNP基因变异分析，蛋白质表达分析，突变检测，NGS和微阵列结果验证等	de novo测序，靶向DNA测序，HLA测序，微生物测序，线粒体测序，NGS和微阵列结果验证，甲基化测序，SNP和CNV分析，突变检测，种属鉴定，细胞系鉴定等

图4. 靶点筛选与验证常用方法比较



靶基因拷贝数检测

靶基因拷贝数检测的必要性及涉及的环节

基因拷贝数是指某一种基因或某一段特定的DNA序列在单倍体基因组中出现的数目。在抗体制备时，通过构建表达载体并将其引入宿主细胞筛选生产细胞库，应详细说明载体在宿主细胞内的拷贝数，并在稳定生产阶段同样应对生产细胞库进行诸如目标基因拷贝数的追踪，用以评估细胞库的稳定性。

靶基因拷贝数检测方法

根据2022年发表于International Journal of Molecular Sciences杂质的综述性文章《Process in methods for CNV profiling》详细描述了当前用于拷贝数分析的主要检测方法，分别有Southern Blot，荧光原位杂交，多重连接探针扩增技术(Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MLPA)，荧光定量qPCR法，基因芯片检测法(DNA Microarray)，数字PCR检测法，以及高通量测

序(NGS)法。对比经济适用性和可操作性，目前药企主流检测方法为荧光定量qPCR法。

TaqMan探针法(基于荧光定量PCR及数字PCR平台)

TaqMan拷贝数测定试剂盒基于TaqMan MGB探针化学，使用Applied Biosystems实时荧光定量PCR仪器和软件来评估DNA靶标的拷贝数。试剂盒和仪器的联用有利于获得特异性、可重复、易于解读的拷贝数结果。另外，该方法快速、简便，能在数个小时内完成，而传统的拷贝数分析方法则需要数天时间。TaqMan拷贝数测定试剂盒的工作流程可以自动化，使得可在一天内处理数百乃至数千个样本。作为研究拷贝数变异最简单的方法，TaqMan拷贝数检测试剂盒订购方便，流程简单，数据解读有专门的分析软件，为客户提供了拷贝数分析从试剂到仪器，再到分析软件的全流程解决方案(图5)。

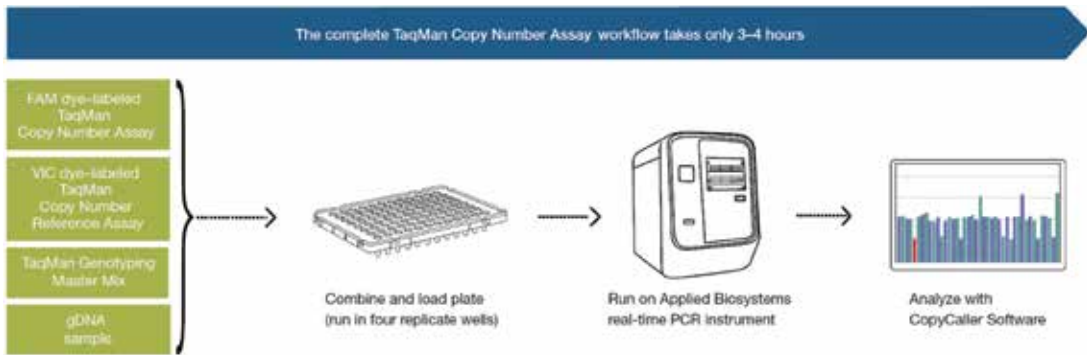


图5. TaqMan荧光定量PCR法拷贝数分析流程图

利用TaqMan荧光定量PCR法，除了可以在qPCR仪器平台上进行拷贝数检测外，还可以在数字PCR平台(Quantstudio Absolute Q等)开展拷贝数的筛查。数字PCR技术是一种高度精确测量的技术，能够检测低百分比的拷贝数差异，并准确量化。数字PCR技术具有无需依赖参考物或标准品，通过使用更多PCR复制物能够提高精确度，对抑制剂具有较高耐受性，能够分析复杂混合物，对较小

倍数改变依然能够进行线性检测等一系列优势。如图2展示的是分别利用经典的原位杂交技术和数字PCR系统对43份乳腺癌石蜡包埋样本(FFPE) HER2基因拷贝数的分析结果。可以发现使用经典的原位杂交方法对于低拷贝样本(拷贝数<4)是检测不到的，而数字PCR系统则表现出良好的检测灵敏性，不管是低拷贝样本还是高拷贝样本都可以精确检测(图6)。

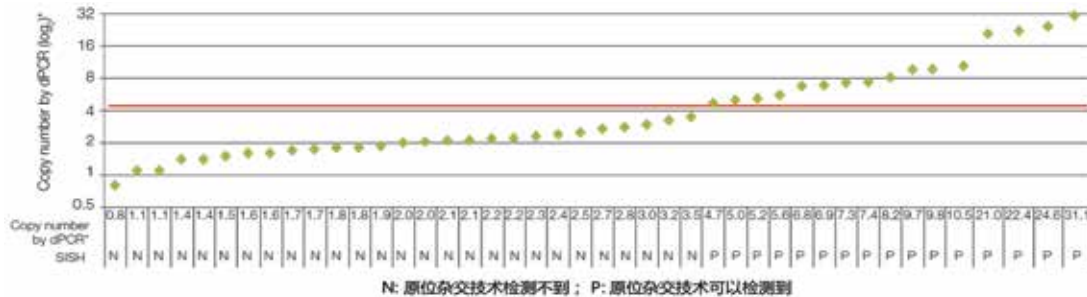


图6. 利用原位杂交技术和数字PCR系统对乳腺癌FFPE样本的HER2基因拷贝数进行分析

质粒测序验证

• 质粒测序验证的重要性

由于分子遗传学、核酸化学及重组DNA (rDNA)技术的迅速发展，现已能够确定和获得许多天然活性蛋白的编码基因，将其插入表达载体或引入某种宿主细胞后，能有效地表达该基因产物，再经分离、纯化和检定，可得到用于预防和治疗某些人类疾病的制品，诸如现有的乙型肝炎疫苗、胰岛素、生长激素、干扰素等。

表达构建体的定义为含有重组蛋白编码序列的表达载体。表达构建体分析的目的是确保产品的正确编码序列被导入到宿主细胞,并从培养到生产结束保持不变。在活细胞中产生的重组蛋白,其基因序列可能发生突变而改变蛋白质的性质，从而对病人产生潜在的副作用。应该说没有一种单独的试验方法能检测蛋白质所有可能发生的修饰，蛋白质分析技术是用于估测蛋白质的氨基酸顺序和由于翻译后修饰如蛋白水解、糖基化、磷酸化；乙酰化等作用形成的表达蛋白质的结构特征。因为蛋白质分析方法有时不能检测到所有重组蛋白编码序列突变造成的蛋白质结构变化，所以从核酸分析中得到的资料亦是 useful 且重要的。

• 质粒测序验证相关法规与验证方法

2020年版中国药典《人用重组DNA制品质量控制技术指导原则》指出应提供插入基因和表达载体两侧端控制

区的核苷酸序列。所有与表达有关的序列均应详细叙述。同样在ICH Q5B《生物技术产品的质量：rDNA衍生蛋白质产品生产细胞的表达构建体分析》中也有一致要求。

中国药典9108《DNA测序技术指导原则》中关于DNA序列测定给出的推荐方法为双脱氧链终止法进行DNA测序，即Sanger测序法。利用2', 3'-双脱氧核苷三磷酸 (2'3'-ddNTP)作为链终止试剂，通过DNA聚合酶催化和引物延伸产生一系列长度相差一个碱基的寡核苷酸，进行电泳分离，通过放射自显影或荧光确定DNA的序列。除双脱氧链终止法外，DNA测序技术还包括边合成边测序、单分子实时测序、纳米孔测序等技术。

• 基于毛细管电泳(CE)技术进行Sanger测序

对于使用毛细管电泳进行的Sanger测序，Applied Biosystems基因分析系统是值得信赖的金标准，它已经过了数十年的结果验证，包括第一个人类基因组的测序和基因相关的疾病(如囊性纤维化)的发现。

为帮助制备在Applied Biosystems基因分析仪上进行Sanger测序应用所需的样品，赛默飞提供了优化的简易试剂盒，以及全面的相关标准品、毛细管、聚合物及其他基因分析仪配件以供选择，可以实现从样本制备到数据解读的全流程解决方案(图7)。

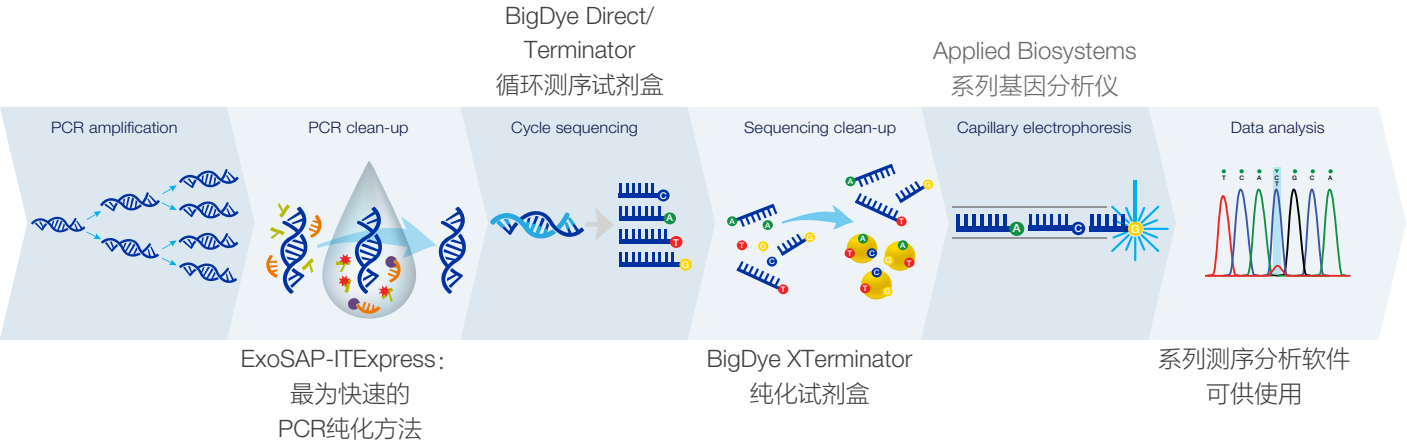


图7. Sanger测序实验流程

病原体筛查

• 病原体筛查的必要性

抗体药物的生产常常依赖于细胞这一表达系统，一般该细胞库的构建包括从已建立的主细胞库中，再进一步建立生产细胞库的过程。在细胞库构建过程中需要对所用细胞系做全面系统的监控，保证最终分离纯化抗体的质量和安全性。细胞库的质控包括多个方面，其中之一就是病原体的检测。

病原体指的是对人和动物具有致病性的微生物，有病毒、细菌、立克次体、支原体、衣原体、螺旋体、真菌、放线菌、朊粒等。细胞库病原体的污染会引起细胞的形态、功能、代谢、细胞膜、生长速率、诱导染色体畸变和细胞内信号传导等各种细胞特性的改变，进而影响分离纯化抗体药物的生物学活性，产量等。因此，必要合理的病原体筛查对于生物制品的安全性和质量控制至关重要。

• 病原体筛查相关法规及检测方法

中国药典2020年版《人用重组DNA制品质量控制技术指导原则》指出种子批细胞不应含有外源致癌因子，不应含有感染性外源因子，如细菌、支原体、真菌及病毒。《人用单克隆抗体质量控制技术指导原则》指出每次收获后均应检测抗体含量、细菌内毒素及支原体。应根据生产过程及所用材料的特点，在合适的阶段进行常规或特定的外源病毒污染检查。除另有规定外，应对限定细胞传代次数的生产方式，采用适当的体外方法至少对3次收获物进行外源病毒检测。《生物制品生产检定用动物细胞基质制备及质置控制》中指出人用生物制品生产用动物细胞基质及检定用动物细胞需进行病原体检测并提交相关资料。

与此同时《新型冠状病毒中和抗体类药物申报临床药学研究与技术资料要求指导原则(试行)》指出新冠抗体类药物分泌宿主细胞应来源清晰、可溯源，并按照《中国药典》现行版要求进行全面检定，重点关注外源因子检查、成瘤性和或致癌性检查等，并提供相应检定结果。

抗体生产依赖的细胞库在构建过程中需遵守三级细胞库管理方案，即包括细胞种子、主细胞库(MCB)及工作细胞库(WCB)的管理。在三级细胞库构建过程中需进行下列病原体检测相关内容：

检测项目	MCB	WCB	生产终末细胞(EOPC)
分歧杆菌检测	(+)	(+)	(+)
细胞形态观察及血吸附试验	+	+	+
动物和鸡胚体内接种法	+	-	+
细胞内，逆转录病毒检查	+	-	+
外源病毒，种属特异性病毒检查	(+)	-	-
因子检查，牛源性病毒检查	(+)	(+)	(+)
猪源性病毒检查	(+)	(+)	(+)
其他特定病毒检查	(+)	(+)	(+)

注：“+”为必检项目，“-”为非强制检定项目。(+)表示需要根据细胞特性、传代历史、培养过程等情况要求的检定项目。

根据中国药典内容，分歧杆菌的检测主要是将待检测细胞裂解物接种于固体培养基中进行培养，随后通过与阳性菌落进行比对的方法来判断是否有分歧杆菌的污染，该方法培养时间长，整个周期需要56天，且过程复杂。此外也可采用经过验证的分枝杆菌核酸检测法替代培养法。

细胞内，外源病毒因子的检测主要方法有细胞形态观察及血吸附试验，体外不同指示细胞接种培养法，动物体内接种法。逆转录病毒检测方法包括逆转录酶活性测定，透射电镜检查法，PCR法或其他特异性体外法和感染性试验。

• 核酸检测法

随着科技水平发展，分子生物学检测技术日新月异，对病原体的筛查已不再局限于对普通外部形态结构和生化特性等的一般检验上，而是深入到了分子水平、核酸水平。病原体的核酸序列即基因片段都是特异的，有别于其他种或属，检测其特有的基因片段序列可用来鉴别病原微生物。

将病原体的基因片段做为检测对象，以qPCR、Microarray及NGS为筛选平台，因其检测通量高，可以一次实验同时检测多种靶标，时间快，检测灵敏度高，特异性强，正在逐渐代替其它生化及形态学病原体检测技术，成为科研单位、生物制药公司、医疗检验科室对病原体的主流检测技术。

## • TaqMan Microbe Detection Assay

Applied Biosystems TaqMan基因表达检测试剂盒包括一对未标记的PCR引物和TaqMan探针，探针5'端标记Applied Biosystems FAM或VIC染料，3'端标记小沟结合物(MGB)和非荧光淬灭基团(NFQ)。TaqMan基因表达

检测试剂盒拥有超过180万种预设计，涵盖了超过30个物种，其中针对微生物检测的试剂盒超过了300种，同时提供单支反应管、96孔板、384孔微流体卡和 Applied Biosystems OpenArray 等供货形式。

## 宿主核酸残留检测

### • 宿主细胞残留DNA检测的必要性

随着生物医药技术的迅速发展，越来越多的抗体药物被用于疾病治疗，是制药行业中发展最快的领域。抗体药物的生产常常依赖于细胞这一表达系统，其中以中国仓鼠卵巢(Chinese hamster ovary cell, CHO)细胞、非洲绿猴肾(Vero)细胞，Madin-Darby犬肾(Madin-Darby canine kidney, MDCK)细胞最为常见。

宿主细胞残留DNA (residual DNA, rDNA)指的就是存在于生物制品中的来自宿主细胞的DNA片段，是生物制品生产过程中难以避免的杂质。研究表明，这些残留DNA可能会传递肿瘤或病毒相关基因，存在潜在的致癌性、传染性及其他毒性。一方面，残留DNA中如果存在显性致癌基因，如MYC, RAS, 可直接转化正常细胞，使部分细胞分化为肿瘤细胞。同时，残留DNA序列若插入到人基因组中，也可影响人体内的基因表达，通过激活原癌基因或失活抑癌基因，促进肿瘤发生。另一方面，残留DNA中如果存在感染性的病毒基因组，该基因组无论作为染色体外组分或是整合入人基因组，都能够扩增并产生传染性病毒粒子，威胁人体健康。因此，建立灵敏可靠的宿主细胞残留DNA检测方法对于检测生物制品的安全性和质量控制至关重要。

抗体药物研发及生产过程中有多个关键节点需要对宿主细胞残留DNA进行检测，以防止潜在的致癌性和传染性。这些节点包括抗体研发阶段的抗体制备、抗体药工艺放大阶段的生产工艺开发与放大、以及抗体药生产阶段的药物质量控制放行。

### • 宿主细胞残留DNA限定标准及检测方法

鉴于宿主细胞残留DNA检测的必要性和重要性，国内外各类监管机构已陆续出台多种针对生物制品中残留DNA水平的指导方针，对终剂量中DNA残留量有明确的强制要求。FDA建议生物制剂中允许的残留DNA限度为100pg/剂，对于大剂量生物制品如单克隆抗体，根据其

残留DNA来源及给药途径，DNA残留量可放宽至10 ng/剂，并鼓励尽量降低残余DNA的量和片段长度(小于一个功能基因的长度，约200bp)。《中国药典》2020年版三部规定，以细胞基质生产的生物制剂DNA残留量不超过100pg/剂，以细菌或真菌基质生产的疫苗DNA残留量不超过10 ng/剂，并对不同制剂的残留DNA量做出明确规定。如乙型肝炎疫苗中Vero细胞DNA残留限量为100pg/剂，冻干人用狂犬病疫苗中Vero细胞DNA残留限量由原来的100pg/剂调整为3ng/剂，重组乙型肝炎疫苗中CHO细胞残留DNA限量为10pg/剂。

针对宿主细胞残留DNA的检测，《美国药典》2017年版USP40-NF35通则1130介绍了3种外源性DNA残留量测定的方法，分别为DNA探针杂交法、阈值法和实时定量PCR法，《欧洲药典》提出了2种定量宿主细胞残留DNA的灵敏分析方法，分别为实时定量PCR和免疫酶法，《中国药典》2020年版四部通则3407中介绍了3种外源性DNA残留量测定方法，分别为DNA探针杂交法、荧光染色法和定量PCR法，其中定量PCR法为新增方法。相比其他方法，定量PCR法由于具有序列特异性高、灵敏度高、重现性好，还可以实现定量检测，结果更加精准，对残留DNA的风险评估更为客观，已成为各国药典中通用的残留DNA检测方法。目前荧光定量PCR仪器的竞品是Roche和Bio-Rad，试剂盒的竞品是湖州申科。

### • TaqMan荧光定量PCR法

定量PCR常用的化学方法有TaqMan探针法和SYBR Green染料法。有研究对比了两种方法对于宿主细胞残留DNA的检测效果，TaqMan探针法和SYBR Green的检测限度分别为10fg和100fg，扩增效率分别为96.6%和94.3%，TaqMan探针法显示出更好的灵敏度。同时，由于SYBR Green染料可结合到任何双链DNA上，无DNA模板特异性，而TaqMan探针是特异性识别待扩增序列的，具有更好的特异性和准确性。因此，综合灵敏度和特异性考虑，更推荐使用TaqMan探针法用于残留DNA的定量检测。



## • TaqMan荧光定量PCR法检测宿主细胞残留DNA

**实验原理：**通过磁珠分离法提取样品中的残留DNA，利用TaqMan探针法对样品和标准品DNA进行定量PCR测定，根据标准曲线对样品中的DNA残留量进行分析。

### 实验试剂：

- (1)宿主细胞DNA标准品：国家标准品，或购买商品化标准品
- (2)TaqMan™ Gene Expression Master Mix(货号：4369542，Applied Biosystems)
- (3)**CHO细胞引物探针** (源自中国药典2020年版四部通则3407)

探 针：5' FAM-ACTCGCTCTGGAGACCAGGCTGGC-TAMRA 3'  
正向引物：5'-TGTGTAGCTTTGGAGCCTATCCT-3'  
反向引物：5'-CAGCACTCGGGAGGCAGA-3'

### 大肠埃希菌引物探针

探 针：5' FAM-CGGTGCTGCGACGGCGGAGT-TAMRA3'  
正向引物：5'-GAAAGTAACACCAGCGTGCG-3'  
反向引物：5'-CCAATGCATTAACGCTGGCA-3'

### 毕赤酵母引物探针

探 针：5' FAM-TAACTACGGTTGATCGGACGGGAAA-TAMRA3'  
正向引物：5'-ACACTACTCGGTCAGGCTCT-3'  
反向引物：5'-TTTCGGTTGCGGCCATATCT-3'

### NS0细胞引物探针

探 针：5' FAM-AGGGCCCCCAATGGAGGAGCT-TAMRA3'  
正向引物：5'-CCCCTTCAGCTCCTTGGGTA-3'  
反向引物：5'-GCCTGGCAAATACAGAAGTGG-3'

### Vero细胞引物探针

探 针：5' FAM-CCTTCAAGAAGCCTTTGCTAAG-TAMRA3'  
正向引物：5'-GCTTTCTGAGAACTGCTCTGTGT-3'  
反向引物：5'-GGAAGATATTTCTTTTCACCATAGC-3'



样品核酸提取

MagMax CORE Nucleic  
Acid Purification Kit



荧光定量PCR  
标准曲线实验

TaqMan Assay  
TaqMan GeneExpression  
Master Mix



外源性DNA残留量  
及加标回收率计算

Design and  
Analysis Software

图8. TaqMan荧光定量PCR法检测宿主细胞残留DNA实验流程图



## • 宿主细胞残留DNA检测性能验证

性能验证是对检测方法的评价，证明所用方法能满足相应的检测要求，具有相当的准确性和可靠性。宿主细胞残留DNA检测属于对生物制品中的杂质定量检测，根据《中国药典》“生物样品定量分析方法验证指导原则”建议进行如下验证：专属性、线性、准确性、精密度、范围、耐用性、定量限。

- (1) **专属性**：指在其他成分(如杂质、降解产物、辅料等)可能存在的条件下，采用的方法能正确检测出被测物的特性。

**方法示例**：PCR过程中加入除宿主细胞DNA之外的其他干扰DNA 10pg/反应，如人DNA、大肠杆菌DNA、酵母DNA等。其他成分DNA应无检出(含量0.1pg/反应)

- (2) **线性**：指在设计的范围内，测试结果与试样中被测物浓度直接呈正比关系的程度。

**方法示例**：分三天独立进行三次标曲制作，三次实验的线性R<sup>2</sup>均不低于0.98。

- (3) **准确性**：指用该方法的结果与真实值或参考值接近的程度，一般用回收率(%)表示。

**方法示例**：取样品加入3种不同含量的宿主细胞DNA标准品，如100pg/反应，10pg/反应，1pg/反应进行DNA抽提，设置3个重复。抽提后的样本进行qPCR，检测回收率。所有样本回收率均应在50%-150%之间。

- (4) **精密度**：指在特定测试条件下，同一个均匀供试品，经多次取样测定所得结果之间的接近程度。精密度一般用偏差、标准偏差或相对标准偏差表示。

在相同条件下，由同一个分析人员测定所得结果的精密度称为重复性；在同一个实验室，不同时间由不同分析人员用不同设备测定结果之间的精密度，称为中间精密度；在不同实验室由不同分析人员测定结果之间的精密度，称为重现性。

残留DNA应进行重复性和中间精密度检测，检测结果间CV值不超过25%。

- (5) **范围**：指达到一定精密度、准确度和线性时，测试方法适用的高低限浓度或量的区间。

- (6) **定量限**：指试样中被测物能被检测出的最低量。以线性范围中的最低浓度作为定量限，进行3次以上重复实验，检测结果CV值不超过25%。

- (7) **耐用性**：指在测定条件有小的变动时，测定结果不受影响的承受程度，为所建立的方法用于常规检验提供依据。残留DNA建议做以下形式的耐用性：在不同批次样本/buffer中加入10pg/反应的DNA，在工艺过程的不同buffer中加入10pg/反应的DNA，其加标回收率应符合70%-130%。

## 支原体检测

### • 支原体检测的必要性

在生物制品生产过程中和细胞培养过程中使用的任何动物源性和植物源性材料(如血清、胰酶等)、无机来源成分、操作环境、操作人员、操作习惯及交叉污染等均是引入支原体污染的途径，支原体污染已经成了各国药品监管机构始终关注的影响生物制品安全性的问题之一，因此，支原体污染检查也成了生物制品外源因子污染检查的经久不衰的话题，生物源性原材料、采用细胞培养技术制备的抗体产在生产过程的不同阶段都要进行支原体污染的检查。

### • 支原体检测相关法规及检测方法

《中国药典》中3300《支原体检查法》指出主细胞库、工作细胞库、病毒种子批、对照细胞以及临床治疗用细胞进行支原体检查时，应同时进行培养法和指示细胞培养法(DNA染色法)。具体方法有：

**第一法培养法**：准备好支原体培养基，临用前加入灭能小牛血清(培养基：血清为8:2),并可酌情加入适量青霉素,充分摇匀。培养基灵敏度检查：采用变色单位试验法(CCU)；将供试品接种支原体培养基，随后采用变色

单位实验法，判断是否有支原体污染，即在培养结束时，如接种供试品的培养基均无支原体生长，则供试品判为合格。如疑有支原体生长，可取加倍量供试品复试，如无支原体生长，供试品判为合格；如仍有支原体生长，则供试品判为不合格。

**第二法指示细胞培养法(DNA染色法)：**将供试品接种于指示细胞(无污染的Vero细胞或经国家药品检定机构认可的其他细胞)中培养后，用特异荧光染料染色。如支原体污染供试品，在荧光显微镜下可见附在细胞表面的支原体DNA着色。

这两种方法检测到的支原体均为活的支原体，也就是说，若检出为阳性，则证明样本中确实有支原体污染，而不仅仅是与支原体相关的遗传物质。但这两种方法也存在一定的局限性：一方面表现为支原体培养法检测所需的时间相对较长，不能满足那些保存有效期短的产品或需要快速放行的中间品，如细胞治疗产品放行或生物技术产品中间品放行等。另一方面，对可能会引起指示细胞病变的且缺少有效中和抗体的高滴度病毒样本来说，不能采用DNA染色法检测，会影响支原体污染检出的水平；再者，支原体污染检查对操作人员有一定的技术要求，同时，因这两种方法均需要用支原体菌株作为阳性对照，而支原体污染后难以去除，因此，研究者还要对支原体检测实验室设置严格的防止交叉污染的措施等。

WHO于2010年发布的《生物医药产品生产用动物细胞基质的评价及细胞库检定规程》中首次描述了采用NAT法进行支原体污染检查的要求，即“支原体检查的核酸扩增检测方法(Nucleic Acid Amplification Techniques, NAT) 经过充分的方法学验证并与国家药品监管机构讨论后，单独、与细胞培养法或其它适宜的方法联合使用，有可能会作为一种或两种法定方法的替代方法。

FDA也是在2010年发布的《传染性疾病病毒性疫苗生产用细胞基质及生物源性材料检定工业指南》中才提出，有某些情况下，如因疫苗病毒无法完全中和而不能采用基于培养的支原体检查方法时，可以使用基于PCR的检测方法，但需要证明这种方法与琼脂和肉汤培养以及DNA染色法具有可比性，且可以将培养法和PCR法联合使用。

## • 支原体核酸检测方法

支原体核酸扩增检测方法(Nucleic Acid Amplification Techniques, NAT)是通过扩增并检测特定的支原体基因组保守序列来进行支原体污染检测的方法，它具有快速、便捷、受样本类型影响小等特点，已成为实验室检测支原体污染的常用方法。

## • MycoSEQ支原体检测系统

MycoSEQ支原体检测试剂盒是一种实时 PCR 检测试剂盒，经设计和验证可满足《欧洲药典》第2.6.7章的要求。使用专有的生物信息学流程设计引物，能够以高度特异性检测>90种支原体，与密切相关的细菌种类无交叉反应性。检测灵敏度已通过内部和外部验证加以证实，可检测到法规指南建议的10 cfu/mL或10 GC/mL基因组当量。

实时PCR可快速提供结果，使该测定成为过程中检测或生物制备工作流程(包括细胞系特性鉴定、原材料检测等)中的一部分微生物风险缓解策略的理想选择。此外，它还允许在多种生物治疗领域(例如生物制剂、疫苗、细胞治疗产品)中进行快速批次放行检测，并且在经过所需的验证后被监管机构广泛使用和接受。

本试剂盒包含的PrepSEQ核酸提取模块提供了稳健且简单的工作流程，可克服复杂的基质挑战，从而确保所需的灵敏度。与现有的其他支原体试剂盒不同，MycoSEQ试剂盒还具有专有的鉴别阳性对照品，可与任何潜在的交叉污染阳性物区分开来。这是避免在验证或常规检测过程中使用的支原体对照品产生假阳性结果的一个关键特征。

迄今为止，全球已有超过十家生物治疗制造商针对使用赛默飞MycoSEQ方法进行的加速批次放行方案向美国食品药品监督管理局、欧洲药品管理局和/或当地监管机构提交了审查申请并已获得监管认可。

## 抗体热稳定性测定

### • 抗体热稳定性测定的必要性

抗体药物的稳定性是影响抗体药效动力学的关键因素之一，首先抗体的高亲和力与高特异性都需要以稳定的结构为基础，这是其正确行使生物学功能的保障。其次，抗体的稳定性越高，则其新生肽链在细胞内装配时产生错误折叠的概率越低，可溶性表达量也越高。良好的热稳定性所带来的紧凑结构使抗体的蛋白酶切位点更不易暴露，并影响药品保质期及存放条件，关系到药物成本。

但是抗体药物作为人工合成蛋白质的这一天然属性，造成其在生产、储存及体内使用过程中，容易受到体内外复杂环境的影响，发生多种形式的理化性质改变，进而引起其免疫原性提高，半衰期缩短等结果。因此如何提升抗体药物的稳定性，降低免疫原性，延长半衰期，提高其体内生物利用度是目前抗体药物应用中亟待解决的重要问题。

研究发现，某些在体外实验中表现良好的单克隆抗体药物，一旦进入临床试验阶段却会遭遇到体内活性降低的问题。因此在药物研发的初期就要兼顾其药效动力学的问题。在保证抗体亲和力及表达量等性质不受太大影响的情况下，最大程度上提高抗体药物的稳定性，对于抗体药物的研发具有重要的意义。此外，抗体蛋白具有足够的热稳定性被认为对长期的减少聚集很重要。治疗性抗体往往需要具有较高的热稳定性。

### • 抗体热稳定性测定相关法规及检测方法

中国药典2020年版中《人用重组DNA制品质量控制技术指导原则》指出应建立有关产品的鉴别、纯度、稳定性和活性等方面的试验方法。

在对抗体稳定性进行评估的方法中，常应用差示扫描量热仪(DSC)测量蛋白质热稳定性，其既可以得到熔化温度，还可以得到与熔化有关的焓、熵和自由能。进一步发展而来的还有差示扫描荧光法(DSF)、圆二色(CD)光谱法、动态光散射(DLS)检测技术，他们在检测通量、精度等方向有进一步的改进。

### • 蛋白热稳定性迁移(Protein Thermal Shift)分析技术

借助Protein thermal shift分析技术通过 $T_m$ 的值变化可以直观判定抗体蛋白的热稳定性。实时荧光定量PCR系统可获得高分辨溶解曲线，并具有速度快、通量高、定量准、重复性好等特点，配套Protein Thermal Shift试剂及软件可以很好地检测抗体蛋白 $T_m$ 值的变化，以及促进蛋白稳定性的缓冲液条件的优化(图9)。



图9. Protein Thermal Shift实验流程图

## 微生物鉴定

### • 微生物鉴定的必要性

微生物污染是无菌药品生产检验过程中重要的控制项目，也是非无菌药品质量把控的重要指标。随着制药工艺水平的不断提高，各个环节的生物污染都控制的较好，但是在水系统，原辅料包材，空调系统和洁净区环境中，仍然可以监控到可培养微生物的存在。这些微生物的存在，对制药企业药品质量存在一定的风险，尤其是无菌药品，一旦药品受到污染，会造成非常严重的后果。所以利用微生物鉴定技术，快速、准确地获得检测结果，对当前药品微生物监控，尤其是无菌药品微生物监控来说非常重要。

### • 微生物鉴定相关法规及检测方法

微生物鉴定是指借助现有的分类系统，通过对未知微生物的特征测定，对其进行细菌、酵母菌和霉菌大类的区分，或属、种及菌株水平确定的过程，它是药品微生物检验中的重要环节，药典通则相应章节中对检出微生物的鉴定做了明确规定，如“非无菌产品的微生物检查：控制菌检查(通则1106)”中选择培养基或指示培养基上发现的疑似菌落需进行鉴定；对“无菌检查法(通则1101)”的阳性实验结果中分离的微生物进行鉴定，以判定试验是否重试；“药品洁净实验室微生物监测和控制指导原则(通则9205)”中建议对洁净室和其他受控环境分离到的微生物进行鉴定，以掌握环境微生物污染情况，有助于污染调查。此外，在药品生产中，有时亦需对药物原料、辅料、制药用水、生产环境、中间产物和终产品中检出的微生物进行适当水平的鉴定。

微生物鉴定需达到的水平视情况而定，包括种、属鉴定和菌株分型。大多数非无菌药品生产过程和部分无菌生产环境的风险评估中，对所检出微生物的常规特征包括菌落形态学、细胞形态学(杆状、球状、细胞群、孢子形成模式等)、革兰染色或其他染色法、及某些能够给出鉴定结论的关键生化反应(如氧化酶、过氧化氢酶和凝固酶反应)进行分析，一般即可满足需要；非无菌产品的控制菌检查一般应达到药典规定的水平；无菌试验结果阳性和无菌生产模拟工艺(如培养基灌装)失败时、环境严重异常事件时，对检出的微生物鉴定至少达到种水平，必要时需达到菌株水平。

微生物鉴定的基本程序包括分离纯化和鉴定，鉴定时，一般先将待检菌进行初步的分类。鉴定的方法有表型微生物鉴定和基因型微生物鉴定，根据所需达到的鉴定水平选择鉴定方法。

表型微生物鉴定依据表型特征的表达来区分不同微生物间的差异，是经典的微生物分类鉴定法，以微生物细胞的形态和习性表型为主要指标，通过比较微生物的菌落形态、理化特征和特征化学成分与典型微生物的差异进行鉴别。与表型特征不同，微生物基因型通常不受生长培养基或分离物活性的影响，只需分离到纯菌落便可用于分析。由于大部分微生物物种中核酸序列是高度保守的，所以DNA-DNA杂交、聚合酶链反应、16S rRNA序列和18S rRNA序列、多位点序列分型、焦磷酸测序、DNA探针和核糖体分型分析等基因型微生物鉴定方法理论上更值得信赖。

### • 细菌DNA特征序列鉴定法

细菌DNA特征序列鉴定法以特征核酸序列作为目标检测物，用于药原料、核酸序列作为目标检测物，用于药原料、辅料、制药用水辅料、制药用水中间产品、终产品包装材料和环境等药全生命周期质量控制、终产品包装材料和环境等药全生命周期质量控制中细菌的鉴定。本法通过对细菌16S rRNA基因特征序列的测定，实现细菌生物学鉴定。16S rRNA基因是伯杰氏手册(Bergey's Manual)细菌菌种分类的客观基础，也是DNA测序鉴定分型的基础。

细菌16S核糖体RNA基因(16S ribosomal RNA gene, rRNA基因)全长约1500 bp，包含9个可变区(Variable region, V区)和10个恒定区(Constant region, C区)，在结构与功能上具有高度保守性，是细菌分类和鉴定中得到广泛应用的DNA特征序列之一。

### • MicroSEQ ID微生物鉴定系统

MicroSEQ ID微生物鉴定系统搭载3500, SeqStudio和SeqStudio Flex等系列基因分析仪提供全球制药企业推荐的微生物鉴定系统。该系统符合多国药典及相关法规要求，基于Sanger测序原理，可准确鉴定细菌和真菌基因序列，帮助进行环境监控、污染调查、溯源分析和原材料检测，全面解决微生物污染问题。



MicroSEQ ID微生物鉴定系统是专门为微生物测序分型所设计，结合最新的DNA测序技术、强大的分析软件，通过对细菌共有的16S rRNA基因进行自动化测序得到细菌鉴定结果；而对于真菌鉴定则通过对真菌26S rRNA基因上的D2基因片段进行测序。

MicroSEQ ID鉴定系统并结合其他分子分型技术AFLP可以最大限度的满足对微生物鉴定的快速，准确，共享的要求。其标准化的试剂，标准的流程，软件对数据质量的分析最大限度的保证了鉴定结果的一致性，具有可重复性高，操作易掌握，对样本要求低，精度高，准确度高，数据可共享，可自建数据库等特点，除了鉴定还同时具有分型溯源等功能。MicroSEQ ID的应用将极大的提升实验室的鉴定能力，并对污染源的溯源及调查提供更好的支持。

**强大的细菌和真菌鉴定功能：**

- 现有的配套数据库已建立2100种细菌和1114种真菌的的序列信息，其中已经包含非发酵性革兰阴性菌、杆状菌、棒状杆菌、分枝杆菌、葡萄球菌、放线菌等。所有录入的序列都经过验证以确保正确的鉴定结果。在现有数据库中，已经包括了制药生产环境和药品成品中已知的绝大部分细菌和真菌。

- 用户还可以将检测获得的数据与NCBI公共数据平台上的已知数据分析比对。
- 与此同时，用户也可以将自己独有的菌种序列加入MicroSEQ®数据库或者加入其他新的序列，从而建立自己个性化的菌株序列文库。
- 此外，因为该鉴定方法是基于核酸序列的分析，不同的微生物具有不同的核酸序列，所以随着越来越多微生物物种的核酸序列被破解，鉴定范围可以无限延伸。

**鉴定成功率大大提高：**

- 传统的生化鉴定系统，鉴定成功的重要前提之一是要确保微生物处于良好的生长状态，因为只有生长状况良好的微生物才能表现出典型的生化特征。因此，传统生化法往往需要很长的时间用于目的细菌的分离、修复，且生化法对难培养的细菌常常束手无策。
- 赛默飞微生物鉴定系统是基于16s rRNA核酸序列的分析，对于每种细菌而言，其高度保守的16s rRNA核酸序列不受生长条件和外在环境的制约，即使是难培养的细菌，也能保证获得良好的鉴定结果。
- 统计数据显示，使用MicroSEQ微生物鉴定系统，鉴定失败率可以从传统生化鉴定方法的20%以上下降到2%以下。



图10. MicroSEQ ID微生物鉴定实验流程图



### 快速获得结果：

- 得到细菌/真菌的单菌落后，可在5小时内完成鉴定，这是传统的检测方法往往需要数日甚至更长时间才能完成的工作。
- 此外，因为对微生物生长状态没有要求，在细菌培养时间上也比传统生化方法大大缩短。

### 良好的操作性：

- 不需要任何菌种分类的知识，不需要进行革兰染色和生化检测就能够得到准确、高重复性的实验结果。
- 操作简便，单菌落的挑取、DNA提取、PCR扩增、测序反应、软件分析几个简单的步骤即可获得微生物鉴定结果。

### 功能强大的应用软件：

- 拥有微生物DNA测序和比对软件。MicroSEQ ID软件自动将测序结果与MicroSEQ微生物数据库中经过验证的序列进行比较，得到一个比较序列分析结果最接近的菌株清单。
- 检测结果根据样本的遗传距离排列，在显示屏上以种系发生树方式显示，非常方便了解物种间的亲缘关系。

### • 生化法微生物鉴定系统

传统的生化法与DNA特征序列鉴定法的相互补充，使得微生物鉴定方案更加全面，灵活适应实验人员的各类鉴定需求。生化法微生物鉴定系统符合多国药典及相关法规要求，可用于环境监控、污染调查、溯源分析和原材料检测等，解决微生物污染问题。

### RapID手工鉴定系统

RapID鉴定系统和ERIC软件可以帮助对更多微生物进行鉴定，体验更快的鉴定速度、更简单的操作流程、更鲜明的彩色反应效果以及更精确的报告。

- 一步接种，减少操作，节省时间
- 2-4小时有氧孵育，无需额外的试剂及仪器
- 结果颜色鲜艳，判读清晰
- 无需矿物油封盖，减少繁琐操作，节省时间
- 检测组成酶，无需细菌生长，更快得到结果
- 配套数据库软件，方便查询结果

### Sensititre自动鉴定系统

Sensititre鉴定系列包括半自动与全自动系统，在传统生化法鉴定的基础上，通过自动化系统提升检测效率、规范检测流程。同时辅助以比浊仪和接种仪，扩展鉴定自动化功能。

- 采用荧光技术，读板快速准确，减少人工判读时间
- 快速传送结果，用于处理、解释和生成报告
- 半自动系统简洁、小巧的设计操作方便
- 全自动系统自动孵育，自动判读，通过条码阅读器自动识别检测板种类，自动完成培养和结果判读
- 灵活的通量选择，从单样本检测到100样本高通量检测，满足各种规模和通量的实验室的试验需要

## 细胞系鉴定

### • 细胞系鉴定的必要性

在抗体药研发和生产过程中，当筛选出先导克隆抗体分子后，就必须开发能够表达满足目标产品质量属性，并且经过充分表征、稳定的细胞系。目前抗体药物生产常常依赖的表达细胞系包含中国仓鼠卵巢(Chinese hamster ovary cell, CHO)细胞、非洲绿猴肾(Vero)细胞，Madin-Darby犬肾(Madin-Darby canine kidney, MDCK)细胞最为常见。通过该细胞系可以保证抗体能够进行正确的折叠，重链和轻链的配对，重链的二聚化以及保证抗体活性和功能所需要的糖基化等。一般该细胞系的构建包括从已建立的主细胞库中，再进一步建立生产细胞库的过程。在细胞库构建过程中需要对所用细胞系做全面系统的监控，保证最终分离纯化抗体的质量和安全性。细胞库的质控包括多个方面，其中就包括细胞系的鉴定。

细胞系鉴定(Cell Line Authentication)是指对广泛应用于科学研究和药物开发的模式细胞进行鉴定。不管是在科学研究还是在生物药研发过程中，如果使用了交叉污染或错误辨识的细胞将导致研究结论错误、结果不可重复、临床治疗灾难性后果等严重问题出现。

当前ATCC和FDA等机构要求对用于制药领域的实验中所使用的材料诸如细胞系，应该进行“身份鉴定”和纯度测试。FDA建议研究人员在培养细胞的较早阶段(细胞培养第一周)来鉴定细胞系的身份。细胞在被冻存前应再一次进行鉴定；对于活跃生长的细胞，每两个月应鉴定一次。如果一个实验室使用不止一种细胞系，则应在实验最开始时，就要对所有的细胞系进行鉴定，以便排除交叉污染。这样将减少由于细胞系发生交叉污染或身份误认，将导致实验数据的无效或数据误导。

### • 细胞系鉴定相关法规及检测方法

鉴于细胞系鉴定的必要性和重要性，国内外各类监管机构已陆续出台多种细胞系鉴定的指导方针，明确了多种检测方法。用于生产生物技术产品(Biotechnological Products)和生物制品(Biological Products)的人和动物细胞系、微生物细胞系及其细

胞库的制备和鉴定，都必须满足“ICH Q5D用于生物技术产品及生物制品生产的细胞基质的来源和鉴定”(ICH Q5D Derivation and Characterization of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products)的指导原则。这个指导原则中提到的“细胞基质”是指微生物细胞或来自于人或动物的细胞系，它们具有生产供人类体内或体外使用的生物技术产品和生物制品的全部潜能。为确保制品的质量和安全性，制品开发者需要提供一份支持性文件，记载生产生物技术产品及生物制品的细胞基质的历史，还应记载它们全部或部分来源于母细胞系的历史，以便将细胞基质在研究和开发阶段所发生的事件与生产制品所用的特定细胞基质相联系，来全面评估其风险。在开发过程中，制品开发者应详细记录细胞基质的操作，确保原始记录的真实性和可溯源性。

中国药典2022年版中《生物制品生产检定用动物细胞基质制备及质量控制》同样有要求，新建细胞系/株、细胞库(MCB和WCB)和生产终末细胞应进行鉴别试验，以确认为本细胞，且无其他细胞的交叉污染。

ICH Q5D指导原则中对于细胞系的鉴定方法描述为：对于人或动物细胞，可采用形态学分析与其他试验相结合的方法。在大多数情况下，同工酶分析足以确证人或动物细胞库的种属来源；依据细胞系的历史情况，可采用其他合适的试验。用染色体条带分析或种属特异性抗血清的方法可以用于鉴定种族来源，或者用染色体细胞遗传学来检测独特的标记染色体，或用DNA分析来检测基因组多态性(例如STR)。

中国药典关于细胞系的鉴定给出了多种类型的试验方法，包括细胞形态、生物化学法(如同工酶试验)、免疫学检测(如组织相容性抗原、种特异性免疫血清)、细胞遗传学检测(如染色体核型、标记染色体检测)、遗传标志检测[如DNA指纹图谱，包括短串联重复序列(STR)、限制片段长度多态性(RFLP-PCR)和内含子多态性(EPIC-PCR)法等]以及其他方法(如杂交法、PCR法、报告基因法等)。应至少选择上述一种或几种方法对细胞进行种属和细胞株间及专属特性的鉴别。

### • STR基因分型遗传标志检测法

当前对于细胞系鉴定的方法有很多，相比于生化法，细胞形态学分析及免疫学检测方法的操作复杂，过程冗余，价格昂贵，STR基因分型鉴定法是一种成熟常用的DNA分析方法，可以提供一种简单、廉价、高度特异的基因“指纹”细胞系。

STR基因分型已被ICLAC、ATCC等权威机构作为金标准应用于细胞鉴定。STR (Short Tandem Repeat, 短串联重复序列)基因位点由长度为3~7个碱基对的短串连重复序列组成，这些重复序列广泛存在于人类基因组中，作为高度多态性标记，被称为细胞的DNA指纹。STR基因座位上的等位基因可通过PCR扩增区域内重复序列的拷贝数的不同来区分，根据所得的STR分型结果与多个数据库的细胞系STR数据进行比对，从而推算出样品所属的细胞系或可能的交叉污染的细胞系名称。

### • CLA IdentiFiler Plus PCR扩增试剂盒

CLA (细胞系鉴定) IdentiFiler Plus PCR扩增试剂盒简化了细胞系鉴定过程中的扩增步骤。它包括与广泛使用的AmpFLSTR IdentiFiler Plus试剂盒相同的引物和等位基因分子量标准，并利用下一代PCR扩增技术帮助提供增强的灵敏度、更清洁的基线、改善的混合物使用性能以及克服高水平PCR抑制的能力。该试剂盒包括GeneScan 600 LIZ片段标准品v2.0，这是一种五染料标记的高密度片段标准品，用于对片段分析数据进行可重现的大小测定。

使用短串联重复序列(STR)分析试剂盒的细胞系鉴定可用于人样品鉴定(HSA)和混合样品分析(MSA)。在HSA中，需要验证样品的DNA谱以检查是否存在样品交叉污染或样品混淆或者进行质量检查。对于MSA，需要通过鉴定样品中的多种DNA基因型，对样品(嵌合体)中存在多项促成因素进行去卷积。



**图11. 细胞系鉴定工作流程。**可通过两种方法鉴定细胞系：(A)将细胞点在NUCLEIC-CARD采样卡上，用IdentiFiler Direct试剂盒直接扩增卡片，并使用GeneMapper 6软件在Applied Biosystems™系列基因分析仪器上进行片段分析；(B)也可用IdentiFiler Plus试剂盒扩增从细胞系中纯化的gDNA，并使用毛细管电泳和GeneMapper 6软件分析片段。

## 无菌检测

### • 无菌检测的必要性

微生物控制是生物制品生产检验过程中重要的项目，尤其是在终产品放行中，无菌检测是保障产品安全性的一个重要指标。应当注意的是，终产品的无菌，是靠整个生产过程无菌保障体系实现的。在这个体系中，环境监控是重要一环，针对不同的环境洁净级别进行相应的监控，以确认体系的正常运转，及时纠正出现的偏差，保障产品的质量。因此，在《中国药典》和《药品生产质量管理规范》当中对于无菌检测和环境监测均有严格的规定。

### • 无菌检测相关法规和检测方法

《中国药典》通则1101无菌检查法章节指出，无菌检查法系用于检查药典要求无菌的药品、生物制品、医疗器械、原料、辅料及其他品种是否无菌的一种方法，并且对无菌检查所需培养基、稀释液、冲洗液及制备方法、方法适用性试验、供试品的无菌检查、结果判断等做了详实描述。指导原则9203药品微生物实验室质量指导原则从人员、培养基、试剂、菌种、设施和环境条件、设备、样品、检验方法、污染废弃物处理、结果有效性的保证、实验记录、结果的判断和检测报告、文件等方面进行了阐述，用于指导药品微生物检验实验室的质量控制。通则9205药品洁净实验室微生物监测和控制指导原则用于指导药品微生物检验用的洁净室等受控环境微生物污染情况的监测和控制。

对于无菌检测和环境监测，相关法规和检测方法都是在不断更新。近几年，随着一些产品对放行无菌检测时间的要求提高，涌现出一系列快速无菌检测方法学。

USP<1071> Rapid Microbial Tests for Release of Sterile Short-Life Products章节对于这些快速方法学做了较为详细的介绍。我国也在药典委员会网站上公示了快速微生物检查法《通则细胞类制品微生物检查法》，该法规系采用商品化全自动微生物培养系统，通过仪器实时监测微生物生长代谢产生的二氧化碳引起的培养瓶内反应底物的显色或荧光变化信号，或培养瓶顶空压力变化信号，结合目视观察，判定供试品中是否有微生物生长。

《细胞和基因治疗产品快速无菌检查法的验证技术要求》团体标准。该标准参照了行业内相关法规，结合生产型企业的实际需求和供应商的技术特点，详实的阐述了对细胞和基因治疗产品进行快速无菌检测的验证技术要求，适用于有效期短、批量小，对检测时间和样本体积有更高需求的产品进行放行检查，也可作为细胞和基因治疗产品临床试验阶段采用快速无菌检查法的执行

### • VersaTREK全自动快速微生物培养系统

VersaTREK™全自动快速微生物培养系统正是符合上述监测培养瓶顶空压力变化信号的无菌快检设备。该检测技术通过仪器配套的专用培养瓶对细菌真菌进行培养，微生物在生长过程中代谢产生CO<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>、N<sub>2</sub>等气体或者消耗O<sub>2</sub>等，培养瓶内气体产生(正压)或气体消耗(负压)，仪器通过无菌压力传感器检测瓶内顶部空间压力变化，并实时监测压力随时间的变化，记录数据绘制成信号曲线，通过对变化比率的分析，判定样品是否有微生物污染。

- 法规认可的无菌快检方法学
- 独有气压检测原理，检测微生物生长代谢中产生或消耗的所有气体
- 灵敏度高，结果准确
- 优化的培养方式，快速、高效，大幅提高检测效率
- 灵活的样本检测体积，适用0.1 mL-10 mL检测体积，适应制药企业各种检测需求

### • 环境监测方案

#### 环境监测平板培养基

- 效期长，灵活安排检测计划
- 可室温储存，节约冷库成本，减少污染风险
- 透明包装材料，便于观察平板状态
- 中间层可阻隔H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>，内置干燥剂
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>指示剂：确保培养基性能完好，使用更安心
- 内层包装带“呼吸窗”，优化湿度控制，防止污染
- 90mm和55mm两种规格，可提供含四种中和剂的产品

#### 定量质控菌株

- 即用型定量质控菌株
- 2-8℃保藏
- ATCC来源菌株
- 10瓶/盒，菌浓度< 100 CFU/0.1 mL
- 每批产品都进行纯度、存活力和生化检测

#### 空气浮游菌采样器

- 可使用内置程序，也可使用自定义程序
- 采样体积、延迟启动、间隔时间灵活
- 可直接操作或使用红外线遥控器操作
- 90 mm和55 mm两种采样头，更换无需额外校准
- 对0.8-19 微米颗粒的物理采集效率达100%
- 每次取样后，均生成唯一记录
- 可打印数据，或利用软件将数据下载至电脑中进行报告及趋势分析



# 仪器服务计划

## 通过卓越服务与支持，实现仪器正常运行时间最大化

作为拥有超过40年的专业服务经验的制造商，赛默飞原厂服务团队为Applied Biosystems™，Invitrogen™和Ion Torrent™产品线提供优质的服务和专业技术支持。国际化的标准和培训体系造就了一支专业、创新和网络化的服务支持团队，用标准化和领先的工具满足用户的服务和支持的需求。创新的服务模式例如远程服务和AI技术可以更加高效地保证用户工作的持续性。选择我们的仪器年度服务计划、性能验证服务、培训服务和高级咨询服务可以为您的工作成果提供全面的助力。

## 年度服务计划




采用年度服务计划可以最大限度地提高仪器的正常运行时间，减少维修成本和周转时间，延长仪器的使用寿命，实现仪器的最佳运行状态。多种年度服务供您选择，同时为提高用户体验还有以下优势：

- **快速响应** — 快速响应和解决问题
- **优先分配** — 优先提供技术支持，包含优先提供培训和性能验证支持与服务
- **定期保养** — 根据合同约定每年为仪器提供全面维护保养
- **数字化支持** — 高级服务计划提供创新服务和工具，实现远程支持

\* 根据用户选择的年度服务计划种类确定是否提供定期保养以及年度定期保养的次数

## AB 标准延保服务计划 (AB Assurance)

这是我们最受欢迎的仪器服务计划，帮助客户消除疑虑，从问题的预防到快速解决，全程保证仪器的正常运行时间。常规维修服务包含所有零件、人工和差旅费用。年度定期保养提供轻松及时的仪器保养。性能攸关问题将得到双倍速快速解决，让您专注于重要工作。

-  **双倍速快速响应和问题解决** — 在维修队列中优先维修AB保证覆盖的仪器
-  **含标准维修费** — 无需另外支付与标准维修相关的零件、人工和差旅费用
-  **年度定期保养** — 根据合同约定提供年度定期保养，保证仪器始终按预期运行



### 快速

响应和问题解决

### 数字化

远程解决问题



### 200+

训练有素的专业人员



## AB 白金延保服务计划 (AB Platinum)

全球疫情大流行伴随着高风险，临床和制药相关实验室若要在高负荷状态下顺利运行，对仪器服务和支持则提出了更高的要求。为满足临床诊断、制药和生物技术用户的服务需求，降低生产停机风险，我们提供更加适合临床和制药用户的延保服务计划：**AB白金延保服务计划**。



### 98%正常运行时间保证\*

获得疫情期间所需的全面支持。AB白金延保服务计划的功能经过强化，可以最大限度地延长正常运行时间，让您专心工作。



### 优先技术支持

当问题影响生产率时，分秒必争。AB白金延保服务计划向您提供通过电话和电子邮件优先联系远程技术服务与支持专家的权利。



### 技术培训

我们帮助您从设备中获得最大的收益。除仪器培训以外，AB白金延保服务计划还包括2小时远程应用科学家(FAS)咨询。



### 定期保养

主动仪器保养是帮助系统保持最佳工作状态的最佳方式。



### 性能验证服务

保证并记录仪器在制造规格范围内运行对于临床相关和制药实验室而言是至关重要的一步。在定期保养和任何仪器大修后，AB白金延保服务计划可以提供性能验证服务。



### 快速响应现场支持

无需长时间等待和停工即可获得现场支持。



### 全面维修覆盖范围

维修不一定会导致延误。我们的无限全面维修范围让您可以持续工作。



### 数字化远程支持

AB白金延保服务计划包括按需提供的开创性工具和功能，例如利用增强现实技术实现的远程支持、仪器驱动型支持和按需提供的仪器培训。

# 保持仪器的合规性，我们为您保驾护航

## 确保仪器合规文件符合监管要求和行业标准

赛默飞的服务与支持团队比任何人都更了解Applied Biosystems™、Invitrogen™和Ion Torrent™仪器，因为这些仪器都是由赛默飞的专业人士设计和制造的。通过我们提供的仪器认证服务，您可以确定仪器的安装、操作运行和性能表现符合制造商的技术规范。我们的现场服务工程师经过了制造商的培训且获得了认证，将对您的仪器进行全面的测试，包括软件和硬件的兼容性、组件验证和场地要求等，从而验证性能并且提供可靠的、符合审计格式的文档，以便满足监管要求。

## 关于保持系统合格的建议

描述	检查点	包括的服务
IQ/OQ/IPV (RUO)或IQ/OQ/PQ (IVD)*		
完整的认证服务包括：	建议何时提供认证服务？	全面且符合审计格式的文档可用于：
<ul style="list-style-type: none"><li>验证并记录：<ul style="list-style-type: none"><li>所有的仪器组件和附件都与订单发票和航运舱单一致</li><li>客户场地符合仪器安装要求</li><li>仪器系统中所有部件的配置，包括软件和计算机</li><li>安装完成后，仪器系统能够满足所有的性能规范；全面的子系统测试包含在仪器验证中</li></ul></li><li>确定仪器的初始精度和性能</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>仪器安装时</li><li>仪器移动后需要重新安装</li><li>在大规模加装、变更、硬件或软件升级后，需要在重新安装时获取仪器的配置</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>安装验证</li><li>订单与系统验证</li><li>校准工具认证</li><li>组件验证</li><li>客户培训验证</li><li>文档验证</li><li>硬件运行验证</li><li>维修验证</li><li>软件验证</li><li>系统性能验证</li></ul>
OQ/IPV (RUO)或OQ/PQ (IVD)*		
安装完成后的认证服务包括：	建议何时提供认证服务？	全面且符合审计格式的文档可用于：
<ul style="list-style-type: none"><li>验证并记录：<ul style="list-style-type: none"><li>仪器系统中所有部件的配置，包括软件和计算机</li><li>通过全面的测试对所有相关子系统的运行表现进行测试</li><li>在关键服务或计划维护保养完成之后，仪器系统能够满足所有的性能规范</li></ul></li><li>有助于确保仪器持续保持准确性和精确性</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>完成计划维护保养之后</li><li>完成关键维修之后</li><li>完成小规模加装、变更、软件或硬件升级之后</li><li>符合《标准操作规程》或场地质量要求</li><li>在规范的测试环境中首次使用以前安装的系统</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>校准工具认证</li><li>组件验证</li><li>客户培训验证</li><li>文档验证</li><li>硬件运行验证</li><li>维修验证</li><li>软件验证</li><li>系统性能验证</li></ul>

\* IQ: 安装认证；OQ: 操作运行认证；IPV: 仪器性能验证；PQ: 性能认证；RUO: 仅供研究使用；IVD: 用于体外诊断。

# 缩短验证时间，节约验证成本

## 将您的计算机系统验证放心托付给我们

制药企业、以及高质量工作流程若要遵循行业良好实践(GxP)准则或良好自动化生产实践(GAMP™)，就需要进行计算机系统验证。这也同样包括遵循联邦法规21章第11条款(21 CFR Part 11)、附录11，或其他对电子数据记录完整性有类似要求的地方法规、标准或指南。验证计算机系统可以确保完整、准确、可靠、一致、安全和可复制的电子数据记录能够随时提供给用户。

赛默飞的计算机系统验证(CSV)咨询服务提供全面且灵活的、随时可进行审计的文件包，帮助您减少风险并遵守法规和行业标准。因为我们的CSV服务由经验丰富的项目经理和专家负责并提供相关的支持，他们可以确保您的系统符合维护和保护电子数据记录的法规、标准和指南，因而可以为您节省宝贵的时间和成本。

## 计算机系统验证(CSV)咨询服务包括完整的文件记录，从而帮助您满足法规和标准

- 验证计划
  - 验证风险评估
  - 用户需求标准(URS)
  - 系统配置规范(SCS)
  - 验证测试计划
  - 有客观证据支持的安装认证(IQ)\*
- 有客观证据支持的操作运行认证(OQ)\*
  - 有客观证据支持的性能认证(PQ)\*
  - 可追溯性矩阵
  - 21 CFR Part 11/附件11/GAMP5评估
  - 质量保证审查
  - 验证总结报告

以下仪器可以享受CSV服务*	
Applied Biosystems™毛细管电泳(CE)基因分析仪	
3500和3500xL基因分析仪	
SeqStudio系统	
MicroSEQ ID微生物鉴定软件†	
SeqStudio Flex基因分析仪	
Applied Biosystems™荧光定量PCR (qPCR)仪	
7500系统	QuantStudio 12K Flex系统
QuantStudio 5系统	QuantStudio 7 Pro系统
QuantStudio 6 Flex系统	AccuSEQ软件†
QuantStudio 7 Flex系统	

\* 如果此表中未列出您所购买的Applied Biosystems或Invitrogen仪器，请联系您的服务销售专员寻求帮助。

† 仅执行咨询服务。

## 分析验证(AV) —— 确保高质量的有效方式

临床、制药等分子检测实验室在引进新的检测方法时通常会面临多个挑战。其中一个十分关键、耗时且成本高的难题就是如何规划和执行分析验证过程，这也是工艺验证的一个要求。

赛默飞在设计、构建、测试、支持服务，以及将工作流程整合至复杂的实验室环境中以满足现行标准和规范方面有着几十年的丰富经验。我们可以帮助您确保合规性、供应的一致性、分析验证和可拓展性，同时通过专为支持ISO 15189认证和满足验证要求制定的解决方案，帮您明晰相关的要求，确保您可以顺利向欧盟体外诊断医疗器械法规(IVDR)过渡。

无论您需要什么水平的服务，我们都将成为您正确的选择 —— 帮助您缩短分析验证时间、控制验证成本，而且还有助于您更好地满足合规监管要求。在分析验证专家的指导下，以及临床应用顾问的支持下，我们的验证服务可以加速新检测项目的应用，而且还有助于满足高质量标准。

### 分析性能验证(APV)

我们的分析性能验证(APV)服务方案可以通过确定您的工作流程是否已经可以进入完整的分析验证环节，从而帮助您缩短时间和降低成本。我们还可以为您提供验证服务，确认湿实验改变对检测工作流程的影响。

在技术项目经理和经验丰富的分析验证专家的指导下，我们的分析性能验证(APV)服务让您可以在受控规模下评估工作流程，并帮助您提高成功的几率。

### 区域性的分析验证服务(AVR)

我们提供灵活的分析验证咨询服务，从而适应不同区域的验证要求。区域性的分析验证(AVR)服务是根据区域性的要求进行设计的，由技术项目经理和经验丰富的分析验证专家提供指导。这将为您的定制一个适合全球各区域的分析验证过程。

欧盟体外诊断医疗器械法规(IVDR)的出台带来了新的合规监管挑战，并且对质量提出了更高要求。我们提供的分析验证咨询服务包括指导、物料、\*以及支持服务，从而帮助您更快速的完成分析验证。分析验证过程则可以帮助您满足ISO 15189质量准则。

#### 分析性能验证(APV)服务的特点

- ➔ 数据分析
- ➔ AV专家咨询服务
- ➔ APV总结模板
- ➔ 全面预证或衔接性研究
- ➔ 定制对照试剂盒\*
- ➔ 工作流程指南

#### 区域性分析验证(AVR)服务的特点

- ➔ 旨在支持国际认证和验证要求，适用于内部开发的定制工作流程
  - ISO 15189、CLSI或国家指南
- ➔ 专门的项目管理指导\*
- ➔ 工作流程培训、指导和优化
- ➔ 模板文件
- ➔ 样本与对照品
- ➔ 数据分析
- ➔ 验证总结模板

# 相关产品信息详细介绍

## 荧光定量PCR平台

### Applied Biosystems™ QuantStudio™ 5 实时荧光定量PCR系统



- 卓越的仪器性能：单拷贝检测灵敏度，区分1.5倍浓度差异，10Logs线性动态范围
- 极快的反应速度，快速模式可30分钟内完成实验
- 无与伦比的光路系统，多重分析轻松实现
- 精确数码温控热循环模块，助您获得金标准的结果
- 云服务平台，前所未有的体验，随时随地都可分析、共享数据
- 自带SAE模块，符合21CFR Part11，可提供专业的合规服务IQ/OQ/IPV/CSV

### Applied Biosystems™ QuantStudio™ 7 Pro 实时荧光定量PCR系统



- 全面智能化升级：触屏控制、人脸识别、语音控制、射频标签检测
- 支持远程连接访问：基于云平台实时进行信息访问、存储和在线共享
- 硬件配置更新：5或6个光学通道，全新光源与加热硬件系统
- 支持各种通量模块：最多支持4中不同通量模块，包括96、96快速、384以及TAC模块，适应多种实验场景需求
- 结果稳定可靠：10Logs动态范围，检测差异低至1.5倍
- 多种应用：病原体筛查与鉴定、传染性疾病、病毒载量分析、药物代谢、植物科学、肿瘤学等

### Applied Biosystems™ 7500实时荧光定量PCR系统



- 功能强大的五色平台，满足常用染料和各种常见试剂盒检测需求
- 独特光学系统，简单、准确校正使用新染料
- 先进的多组分算法可以减少光谱间的干扰，提供更好的多重分析结果
- 满足各种应用需求，绝对定量，相对定量，等位基因分型，阴阳性鉴定等
- 可使用ROX校准实验误差，保证结果更精确可靠
- 有SDS 21 CFR Part 11 Module，可提供专业的合规服务IQ/OQ/IPV/CSV

## 数字PCR平台

### Applied Biosystems™ QuantStudio™ Absolute Q™ 数字PCR系统

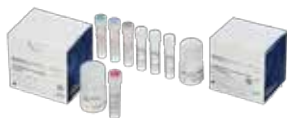


- 专利技术：采用微流体阵列式芯片技术实现绝对定量
- 流程更简单：实验流程如qPCR实验一样简单
- 检测快速：从反应体系制备到结果只需1.5小时
- 结果更精准：死体积<5%，且ROX通道具有质控功能，自动排除假阳性
- 全自动一体机：安装后无需校正，维护成本低
- 多重检测：最多支持5色荧光通道检测
- 灵活的样本通量：每次检测4个、8个、12个或16个样本



## 荧光定量PCR试剂

### Applied Biosystems™ resDNASEQ™ E1A DNA 片段长度分析试剂盒



- 使用经验证的TaqMan实时PCR技术进行高灵敏度定量分析
- 在预期的DNA片段尺寸范围内获得一致的性能
- 包括酶预混液，三种TaqMan引物/探针预混液，E1A质粒DNA标准品
- 可靠且快速，可以对残留宿主细胞DNA中E1A基因三种不同长度的片段进行灵敏、特异的定量分析

### Applied Biosystems™ TaqMan™基因表达检测试剂盒



- 经验证可用于检测几乎所有基因转录本，包含超过280万个预先设计的检测试剂盒
- 可用于检测最高数量转录变异的最佳覆盖率分析
- 全面的qPCR检测试剂盒，涵盖30多个物种和病原微生物
- 基于使用相同的PCR实验条件，无需进行引物设计或PCR优化

### Applied Biosystems™ TaqMan™ Fast Advanced预混液



- 准确性高：最佳的灵敏度、准确性、动态范围和特异性
- 支持多重反应：已经过优化，可用于多重分析
- 抗残留污染：采用UNG和dUTP配方，杜绝残留扩增产物污染
- 稳定性高：制备好的qPCR反应体系，可以在室温下稳定保存72小时
- 应用广泛：经验证可用于多种实时荧光定量PCR应用领域，包括microRNA Assay

### Applied Biosystems™ Mycoseq™ 支原体检测试剂盒



- 工作流程简单，可在4小时内提供指导性结果
- 以高度特异性检测超过90种支原体
- 业经证明的灵敏度低于10拷贝/反应
- 专有的样品制备方法经过优化，DNA回收率高
- 具有专有的鉴别阳性对照品，可与任何潜在的交叉污染阳性物区分开来

### Applied Biosystems™ TaqPath™通用型预混液



- FDA注册备案的通用试剂，在ISO 13485认证的生产条件下生产，符合cGMP生产规范
- 每种试剂均经过功能性检测确保批次间的重现性，以获得一致的Ct和较宽的动态范围，为最严苛的应用提供可信度和可靠性
- 提供内容丰富的合规资料包，是您进行生物制药研发和工艺开发的最佳选择

### Applied Biosystems™ TaqMan™ 基因表达微流体芯片



TaqMan™基因表达384孔微流体芯片含有特定的TaqMan™基因表达Assay，与疾病靶点或通路相关的特异性基因匹配，便于药物开发、疾病研究和通路分析。

- 使用方便并具有TaqMan™ Assay的灵敏度和特异性
- 5分钟完成上样，无需昂贵的自动移液系统辅助，单次反应成本低
- 可根据需求配置Assay，一张芯片验证所有感兴趣的基因
- 对多个样本和实验室的基因检测板筛查进行标准化

## 毛细管电泳(CE)基因分析平台

### Applied Biosystems™ SeqStudio™基因分析仪



- 一体式卡夹最大程度缩短了手动操作时间，有助于减少人为错误
- 只需一次点击，Sanger测序和多重片段分析即可同时运行
- 交互式触摸屏，易用操作界面
- 自动校准(无需空间校正或预先运行光谱校准)
- 可链接Wi-Fi或LAN

### Applied Biosystems™ 3500 & 3500xL基因分析仪



- 长寿命激光器，使用标准电源，无需排热管道
- 功能强大的集成式数据采集和分析软件，可对数据质量进行实时分析
- 射频识别(RFID)技术跟踪关键耗材数据和记录管理信息
- 高级多重分析能力，可同时用于Sanger测序和多重片段分析
- 优秀的应用灵活性 — 一个阵列和一种聚合物可用于大多数应用
- 简单的设置、操作和维护

### Applied Biosystems™ SeqStudio™ Flex系列基因分析仪



New

全新中通量毛细管电泳基因分析仪，包含8和24通量两种规格，可用于Sanger测序和多重片段分析。

- 操作简单：一体式触摸屏计算机、直观的软件，逐步向导和Applied Biosystems™ Plate Manager2.0软件，简化样品板设置和仪器操作
- 灵活高效：四个样品板容量，可容纳8联管以及96孔和384孔样品板；无需终止当前分析即可连续装载样品板并为紧急样品重新排序
- 智能连接：利用当前的通信技术和安全选项，提高实验室效率
- 数字化服务与支持：利用数字化服务和配套的支持生态系统实现远程故障排除

## Applied Biosystems™ CLA IdentiFiler™ Plus PCR 扩增试剂盒



标记高度可变的STR可作为简便、经济且高度特异性的细胞系识别“指纹”，既可用于人类样品鉴定(HSA)，也可用于混合样品分析(MSA)。

- 与所有细胞系数据库基因座标准品兼容的5色荧光染料
- 16基因座STR试剂盒
- 包含ATCC数据库所有位点
- 鉴定低至100pg DNA
- 适用所有Applied Biosystem™系列基因分析仪

## Applied Biosystems™ Sanger测序试剂耗材



- BigDye Xterminator纯化试剂盒
- BigDye Direct循环测序试剂盒
- BigDye Terminator循环测序试剂盒
- ExoSAP-IT Express PCR纯化试剂
- 8道和24道毛细管
- POP高分子聚合物
- 仪器标准化试剂
- 缓冲液及调节剂

## Applied Biosystems™ MicroSEQ™基因型微生物快速鉴定系统



- (A) 3500/3500xL基因分析仪  
(B) MicroSEQ ID序列分析软件和细菌、真菌数据库  
(C) 样品制备与标记、纯化试剂盒  
(D) Veriti热循环扩增仪

- 合规
  - 中国药典2020版-1021细菌DNA特征序列鉴定法推荐
  - 符合GMP监管要求，以及21 Part 11要求，拥有SAE功能
  - 提供IQ/OQ服务或CSV服务
- 高效
  - 强大的广泛验证的数据库，细菌数据库包含超过10,000个条目(含补充数据库大约7,100个条目)，真菌数据库超过1,700个条目
  - 自动序列拼接完成比对，鉴定到种
  - 分辨混合菌株，不会错误比对
- 快速
  - 从获得单菌落开始，5小时内获得鉴定结果
  - 无需事前掌握微生物的信息，无需染色
  - 使用简易，从安装、验证到cGMP使用仅需4-6个月

### Ion Torrent™ Genexus™自动化高通量测序系统



Genexus系统是完整整合的一套高通量基因测序平台，只需两步简单的操作，即可在一天内自动高效地完成样本到报告的全流程。一站式解决方案重新定义了NGS基因组分析模式，可同时开展肿瘤、微生物、感染性疾病、遗传病和基因表达等研究，同时支持Ion AmpliSeq™定制Panel的应用。

#### Ion Torrent™ Genexus™纯化系统

- 可处理多种样本类型，包括：石蜡包埋组织(手术切除，空芯/粗针穿刺活检，细针抽吸活检)、血浆、全血、新鲜/冷冻组织、骨髓、外周血淋巴细胞
- 配套多种试剂盒，采用MagMAX技术，性能稳定可靠，可自动完成核酸定量
- 只需5分钟手动操作，机上实时监测系统避免人员操作失误
- 可独立运行，也可无缝衔接Genexus一体化测序系统，完成样本到报告全流程

#### Ion Torrent™ Genexus™一体化高通量测序系统

- 从样本到报告的一站式自动化方案
- 高速周转时间，只需一天
- 通量灵活，无需攒样
- 生产工厂于FDA注册，拥有ISO 13485证书
- 应用方向广泛：肿瘤研究、遗传疾病、生殖健康、感染性疾病等

### Ion Chef™系统



Ion Chef™系统用于快速、可重复自动化的Ion Torrent™半导体测序工作流程中，可完全自动化完成文库制备、模板制备以及芯片上样过程。

- 模板制备和芯片上样过程实现完全自动化
- 帮助用户减少人为操作差异
- 只需15分钟手动操作时间，节省时间和人工成本
- 兼容Ion GeneStudio™ S5系列、Ion Proton™以及Ion PGM™ Dx高通量测序系统

### Ion GeneStudio™ S5系列高通量测序系统



基于半导体测序技术的高通量测序系统，测序速度快，操作自动化，通过选择不同数据通量的芯片，从而在一个平台上实现多种应用。

- 通量灵活：根据不同应用和样本量，可灵活选择不同通量(2M-130M reads)
- 方案全：支持从样本到数据分析的完整解决方案
- 一机多用：支持肿瘤、遗传病、微生物、感染性疾病和基因表达等多应用研究



## 基因芯片平台

### Applied Biosystems™ GeneTitan™ MC 自动化高通量芯片处理系统



GeneTitan是一款高通量、自动化、可拓展的基因芯片平台，该平台应用广泛，配合赛默飞商品化芯片或客户定制芯片可开展人群队列研究、精准医学研究、药物基因组学检测等广泛的应用，可用于药物靶点筛选、验证及临床前研究。

- 扩展：满足中等至高通量的需求，兼容24-，96-，384-等多种制式芯片
- 高效：自动化程度高，夜间无人值守，手动操作时间仅需30min
- 灵活：提供商品化芯片，也支持芯片定制，以满足不同的应用需求
- 准确：在同等条件下处理多个样品，产生高质量、一致的数据

### 主要芯片类型

#### 药物基因组学检测芯片

##### PharmacoScan:

- 可检测1,191个基因的4,627个标记物
- 覆盖药物代谢、转运和调节相关的药物基因组学标志物
- 准确检测高度同源序列的基因
- 同步检测SNP+CNV多态性

##### PharmacoFocus:

- ~150个基因中的~2,000个高证据等级标记
- 一次检测同步覆盖SNV+CNV+HLA基因分型
- 直接提供星型等位基因报告，结果简单直观

#### 药物靶点筛选及验证-基因分型芯片

- 具有来源于东亚和南亚人群>540,000个GWAS基因分型模块标记
- 覆盖常见和罕见的变异，包括与人类健康、药物基因组学、癌症变异、免疫功能和功能变异相关的标记以及用于样本追踪和质量控制的指纹标记
- 全面的数据分析支持及探针定制功能
- 多种针对不同种族人群的商品化芯片可选

#### 药物靶点筛选及验证-基因表达芯片

- 针对人、模式生物设计不同芯片类型
- miRNA研究芯片
- 全转录本芯片
- 3'-IVT表达谱芯片

## 环境监控平台

### Thermo Scientific™ 环境监测平板培养基



- 效期长，灵活安排检测计划
- 可室温储存，节约冷库成本，减少污染风险
- 透明包装材料，便于观察平板状态
- 中间层可阻隔H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>，内置干燥剂
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>指示剂：确保培养基性能完好，使用更安心
- 内层包装带“呼吸窗”，优化湿度控制，防止污染
- 90 mm和55 mm两种规格，可提供含四种中和剂的产品

### Thermo Scientific™ 定量质控菌株



- 即用质控菌株
- 2-8℃保藏
- ATCC来源菌株
- 10瓶/盒，菌浓度< 100 CFU/0.1 mL
- 每批产品都进行纯度、存活力和生化检测

### Thermo Scientific™ Air Sampler空气浮游菌采样器



- 可使用内置程序，也可使用自定义程序
- 采样体积、延迟启动、间隔时间灵活
- 可直接操作或使用红外线遥控器操作
- 90 mm和55 mm两种采样头，更换无需额外校准
- 对0.8-19微米颗粒的物理采集效率达100%
- 每次取样后，均生成一个唯一记录
- 可打印数据，或利用软件将数据下载至电脑中进行报告及趋势分析

### Thermo Scientific™ VersaTREK™全自动 快速微生物培养系统



- 法规认可的无菌快检方法学
- 独有气压检测原理：检测微生物生长代谢中产生或消耗的所有气体
- 灵敏度高，结果准确
- 优化的培养方式，快速、高效，大幅提高检测效率
- 灵活的样本检测体积，适用0.1 mL-10 mL检测体积，适应制药企业各种检测需求

## 生化法鉴定平台

### Thermo Scientific™ Rapid™ 手工鉴定系统



- 一步接种：减少操作，节省时间
- 2-4小时有氧孵育：无需额外的试剂及仪器
- 结果颜色鲜艳：判读清晰
- 无需矿物油封盖：减少繁琐操作，节省时间
- 检测组成酶：无需细菌生长，更快得到结果
- 配套数据库软件，方便查询结果

### Thermo Scientific™ Sensititre™ ARIS™ 2X微生物鉴定系统



- 采用先进的荧光技术
- 自动孵育，自动判读鉴定板
- 条码阅读器，自动识别检测板种类
- 自动完成培养和结果判读
- 64块测试板容量
- SWIN数据分析软件
- 提供LIS联网接口
- 无需附加试剂及废液回收

### Thermo Scientific™ Sensititre™ OptiRead™ 微生物鉴定系统



- 半自动微生物鉴定系统
- 采用荧光技术，读板快速准确，减少人工判读时间
- 快速传送结果，用于处理、解释和生成报告
- 简洁、小巧的设计自动化操作方便
- SWIN数据分析软件

### Thermo Scientific™ Sensititre™ ARIS™ HiQ 全自动微生物鉴定药敏分析仪



- 更高通量，加载100块测试板条
- 采用先进的荧光技术
- 自动孵育，自动判读鉴定板
- 条码阅读器，自动识别检测板种类
- 自动完成培养和结果判读
- SWIN数据分析软件
- 提供LIS联网接口
- 无需附加试剂及废液回收

## 赛默飞世尔科技

---

### 上 海

上海市浦东新区新金桥路27号3,6,7号楼  
邮编 201206  
电话 021-68654588

### 成 都

成都市临江西路1号川投大厦1406 室  
邮编 610041  
电话 028-65545388\*5300

### 南 京

南京市中央路201号金茂广场南楼1103室  
邮编 210000  
电话 021-68654588\*2901

### 北 京

北京市东城区北三环东路36号环球贸易  
中心C座7层/8层  
邮编 100013  
电话 010-87946888

### 沈 阳

沈阳市沈河区惠工街10号卓越大厦3109 室  
邮编 110013  
电话 024-31096388\*3901

### 西 安

西安市高新区科技路38号林凯国际大厦  
1006-08单元  
邮编 710075  
电话 029-84500588\*3801

### 广 州

广州国际生物岛寰宇三路36、38号合景  
星辉广场北塔204-206 单元  
邮编 510000  
电话 020-82401600

### 武 汉

武汉市高新四路22号58众创光谷产业园A座1楼2~5楼  
邮编 430075  
电话 027-59744988\*5401

---

欲了解更多信息，请扫描二维码关注我们的微信公众账号与官方网站。

赛默飞世尔科技在全国有共14个商业办公室。本资料中的信息，说明和技术指标如有变更，恕不另行通知。



赛默飞  
官方微信

热线 800 810 5118  
电话 400 650 5118  
[www.thermofisher.cn](http://www.thermofisher.cn)

**ThermoFisher**  
S C I E N T I F I C

For Research Use Only. Not for use in diagnostic procedures. © 2023 Thermo Fisher Scientific Inc. All rights reserved.  
All trademarks are the property of Thermo Fisher Scientific and its subsidiaries unless otherwise specified.