

抗体药物发现与开发服务

从靶点到申报一站式抗体药研发服务

www.GenScript.com.cn

江苏省南京市
江宁科学园雍熙路28号

电话: 400-025-8686-5809
Email: antibody_drug@genscript.com.cn

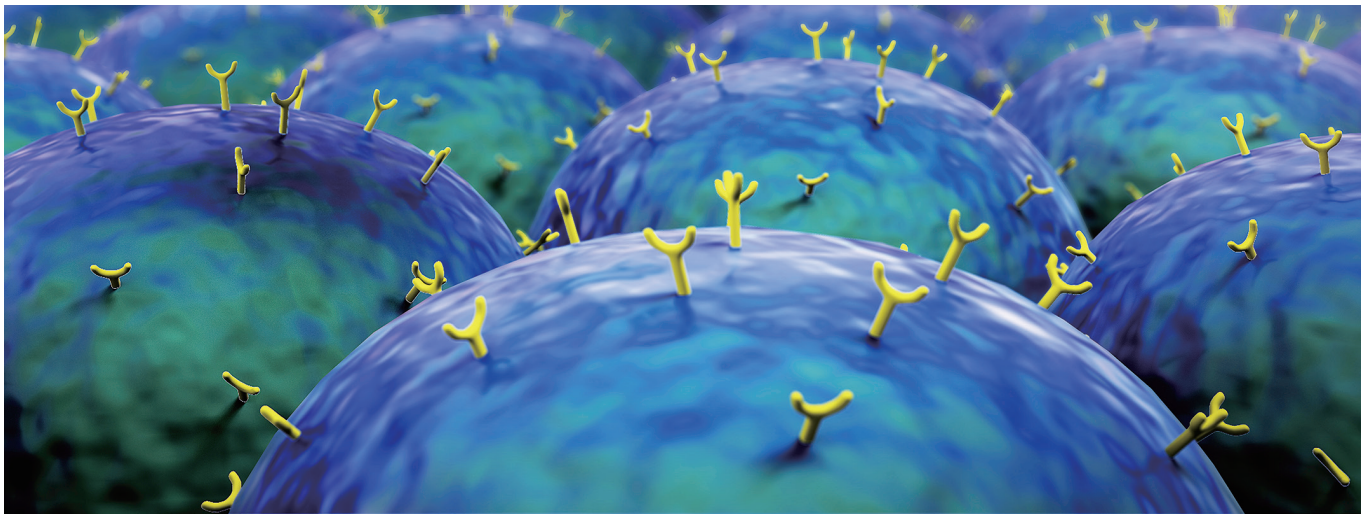


微信扫描二维码



- 先导抗体制备
- 先导抗体优化
- 稳定细胞系开发
- 临床前药学开发

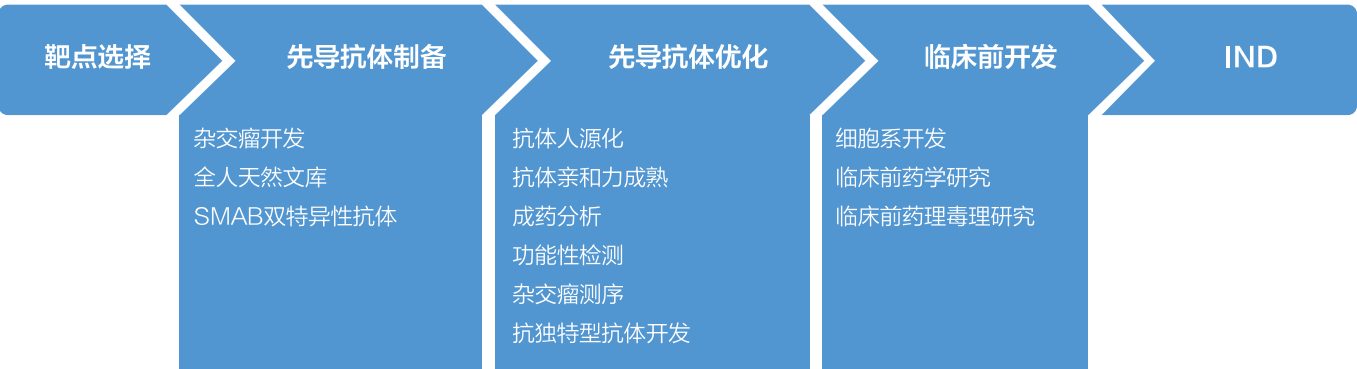




抗体药物发现与开发流程

作为全球领先的生物药CDMO，金斯瑞拥有一站式生物药发现、开发、生产平台，从想法产生到产品的产业化，全程地、专业地服务广大医药研发企业和学术转化型客户，为客户搭建生命科学研究到产业化的桥梁，加速创新想法向有临床价值药物的转化进程。

近年来，金斯瑞成功交付了近600个生物药发现与开发项目，多个项目获得了中国和美国批件进入临床阶段。



金斯瑞服务亮点：

最丰富的研发经验：

可溶性靶点和单跨膜靶点抗体药研发成功率高达95%，多跨膜靶点抗体药研发成功率高于行业平均水平3-4倍。

最创新的研究平台：

自主专利SMAB双特异性抗体实现双靶点或多靶点协同效应，同时保持了与单抗一致的出色成药性和简单的生产流程。

最整合的研究平台：

产品全生命周期解决方案——从抗体药发现、临床前药学、药理毒理研究到临床样品和商业化产品生产。

最快的交付速度：

6-10个月内可交付具有出色生物学功能和优秀成药性的抗体药候选分子，14-15个月内交付可用于临床申报的药学研究，17-18个月内交付可用于临床申报的药学、药理、毒理全套研究。

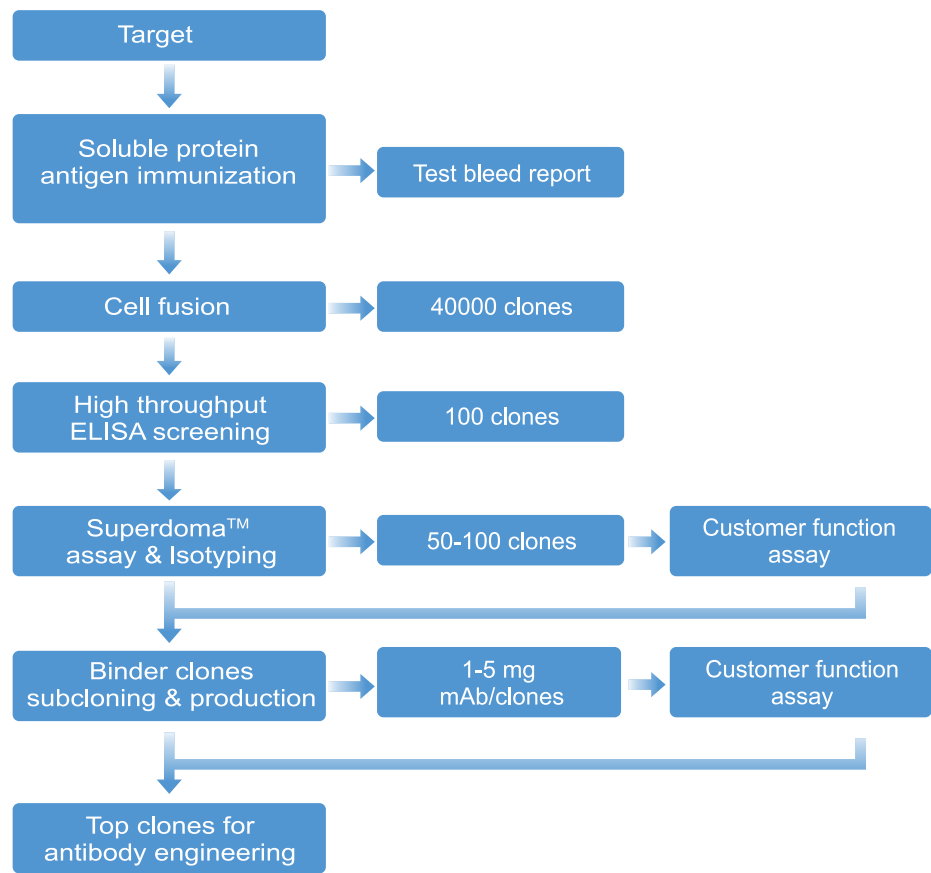
杂交瘤抗体药物发现

经典、高效的抗体药制备，成功率高达95％

凭借标准生产流程及13年的定制化抗体生产经验，金斯瑞6个月内即可交付客户定制化的杂交瘤细胞株。

服务特色：

- 全面的免疫方法: 可提供蛋白，多肽，全细胞及DNA等多种抗原免疫方案，OptimumAntigen™抗原设计工具保证免疫效果
- 最优化免疫: 转基因小鼠可生产高亲和力的抗体，自主研发的免疫佐剂和免疫修饰可成功打破免疫耐受，获得优越的免疫应答效果
- 一站式服务: 提供从抗原生产到杂交瘤研发及鉴定的所有服务
- 高通量筛选: 筛选效率高，NativeSelect™ ELISA筛选可溶性靶点，HT March™、iQue HT Screener、BD FACS Calibur with HT loader筛选膜靶点
- 全面的功能检测服务: 功能验证检测平台提供可信赖的体外药效学检测服务
- 多种下游服务无缝对接: 抗体测序，抗体人源化，大规模抗体生产，以及抗独特型抗体等多种下游药物发现服务，帮助您加快抗体药物研究的步伐



注：1)我们可以根据您的具体要求定制您需要的项目内容。
2) 我们提供6个月免费细胞系存储服务，时间从细胞冻存开始计算。如果6个月之后，客户需要持续的存储服务，需额外收费。
*)我们推荐您采用金斯瑞生产的高质量免疫原。

DNA免疫

针对膜蛋白等难度靶点的利器

金斯瑞DNA免疫技术是帮助针对膜蛋白、难溶、不稳定或难纯化等其它复杂蛋白定制抗体的有力工具。这种创新的DNA免疫技术可直接在体内产生抗原，无需在体外生产及纯化蛋白抗原。此外，与传统的免疫方案相比，基因免疫导致蛋白质的少量表达，最终可产生更高亲和力的抗体，同时这也是一个很好的密码子优化及质粒载体设计的机会，可有效提升转染效率。此外，我们自主研发的佐剂和免疫介质可以促进免疫应答的产生。除了上述这些优点之外，传统的免疫方案和基因免疫基本无差别。



如同所有的金斯瑞服务一样，我们可以根据您的需求，定制适合您的实验方案。

全人天然文库

最快2个月获得全人抗体序列

全人抗体发现技术是未来抗体药研发的发展方向。目前全人抗体发现技术包括全人天然或合成文库、转基因动物和B细胞测序技术。全人天然文库技术是其中速度最快、性价比最高一种解决方案。

金斯瑞全人天然文库发现服务

- 高质量Fab文库，库容高达 10^{10} ，入框率高，多样性好
- 独特的淘选和筛选策略以保障抗体的多样性和亲和力

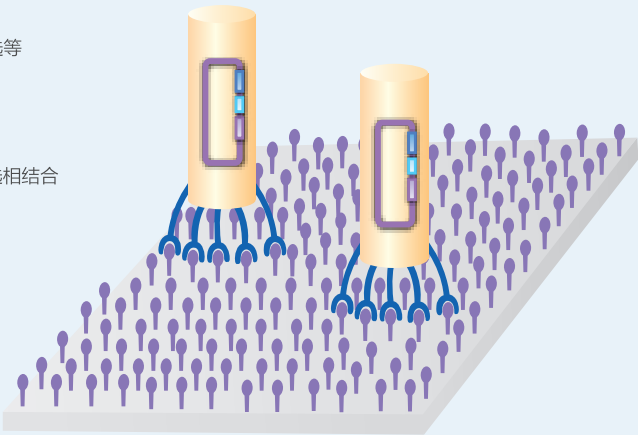
淘选:

- 多种淘选手段满足各类靶点需求：固相、液相、细胞、组合和竞争淘选等
- 对大部分项目，同时使用两种不同的淘选策略，提高成功率
- 每次淘选不超过三轮，以保障序列多样性

筛选:

- FASEBA高通量筛选平台与ELISA/FACS结合筛选和SPR亲和力筛选相结合

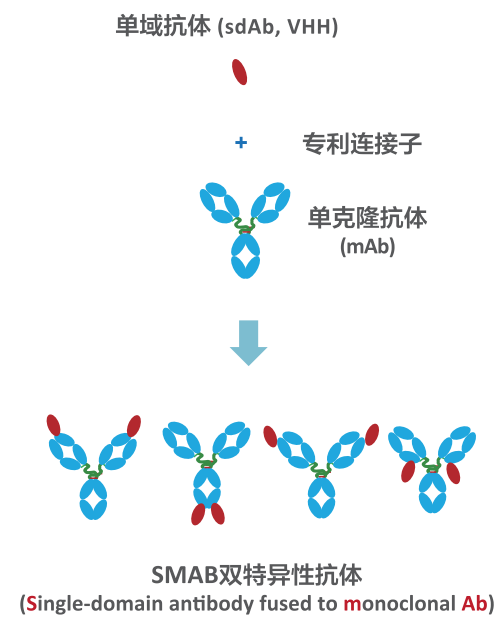
- 最快2个月获得全人抗体序列，比杂交瘤+人源化方法快半年以上
- 通过多个案例验证，产生高亲和力 (10^{-9} ~ 10^{-10} mol/L)抗体



技术指标	文库参数	金斯瑞淘选策略	优势
来源	300个健康人	固相淘选	简单方便，使用范围广
文库形式	Fab	液相淘选	更适于展示出所有抗原表位，获得抗体的多样性好
文库规模	1.1×10^{10}	细胞淘选	适用于筛选到结合天然构象膜蛋白的抗体
插入率	>90%	液相-细胞组合淘选	适用于筛选能识别更多样、天然表位的抗体
入框率	>85%	固相-细胞组合淘选	适用于筛选到结合天然构象膜蛋白的抗体
CDR3长度多样性	正态分布	竞争淘选	排除非目标表位抗体，获得目标表位的抗体
胚系基因覆盖率	与Vbase一致		

SMAB 双特异性抗体

金斯瑞自主知识产权双特异性抗体技术



作为新一代抗体药物，双特异性抗体受到了广泛的关注，目前已有三个双特异性抗体上市，数百个双抗项目在临床研究阶段。

SMAB(单域抗体融合单抗)是金斯瑞自主研发、自主专利的双特异性或多价抗体平台。基于“Keeping Nature”的设计理念，金斯瑞将单域抗体和单克隆抗体通过专利连接子进行连接，既实现了双靶点的生物学功能的协同效应，又保持了与单克隆抗体一致的出色成药性和简单的生产流程。

为什么选择单域抗体？

- 分子小，能够结合一些隐蔽的抗原表位，特别适用于比较难被传统抗体识别的靶点，如 GPCR，离子通道和酶活中心等；
- 亲和力高，可达pM级别
- 理化性质稳定
- 灵活性好，容易构建多价形式

核心优势

独特分子灵活性

- 独特灵活分子性实现双靶点作用的精细调节，达到最佳药效
- 可以通过Fc工程增强ADCC/CDC效应
- 单域抗体独特灵活性适用于隐藏表位

出色成药性

- 细胞系表达量>2 g/L
得率>60%
- 一步ProteinA纯化>95%
- 溶解度>25 mg/ml
- 5次冻融稳定性>95%
- 体内半衰期2-3 weeks
- 免疫原性风险降至最低

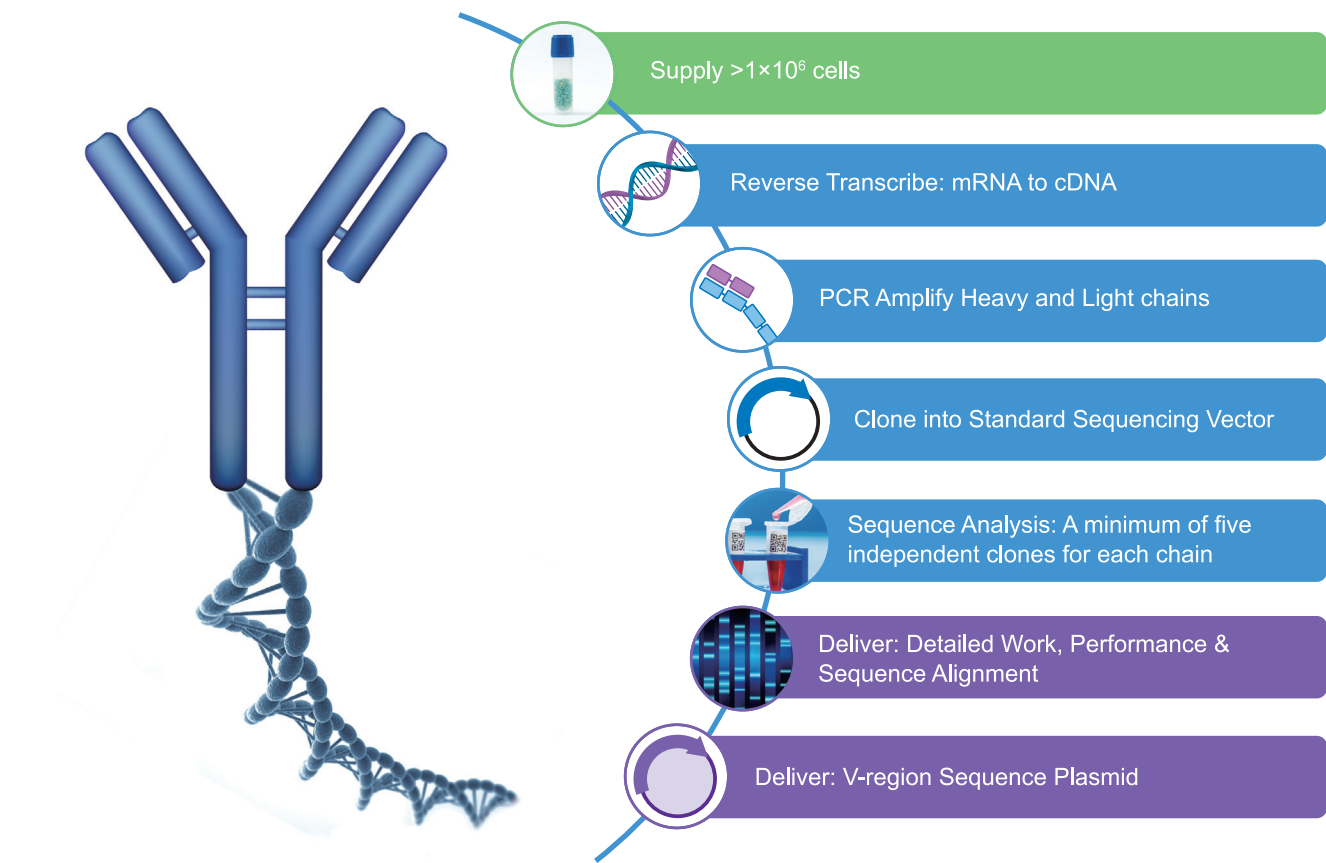
高效率开发

- 3-5 月双抗开发
- 14-15月临床前开发
- 细胞系开发单质粒系统
- 不需额外纯化流程
- 不需体外组装

抗体测序

我们丰富的操作经验，交付您独特的序列

金斯瑞确保所测抗体序列100%准确。每一条链通过5个独立的克隆交叉验证。提供全长序列、可变区及前导序列测序，保证不引入突变。



服务交付:

短短6天时间，以极具市场竞争力的价格，金斯瑞提供您服务数据，并保护您的知识产权。我们同样提供抗体进一步改造和优化服务，如亲和力和成熟、人源化、稳定细胞表达，及其它重组抗体技术。

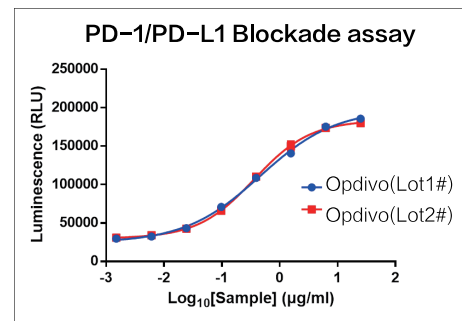
体外功能性检测

完善的体外活性评价体系

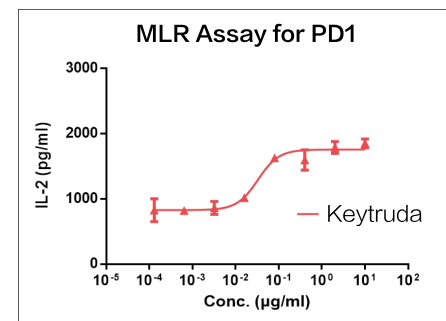
金斯瑞拥有国内最完善的抗体药分子体外活性评价体系，方法覆盖20余个热门肿瘤免疫治疗靶点和近10个Fc受体。

金斯瑞体外功能性检测涵盖：

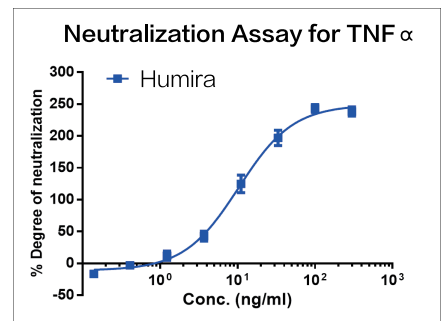
- 免疫检查点相关活性分析
- ADCC / CDC / ADCP / MLR
- 抗体中和活性分析
- 肿瘤细胞增殖、生长抑制和凋亡实验
- 细胞因子释放实验
- 针对非常规靶点或双特异性抗体的ADCC/CDC/ADCP
- 其他原代细胞免疫实验



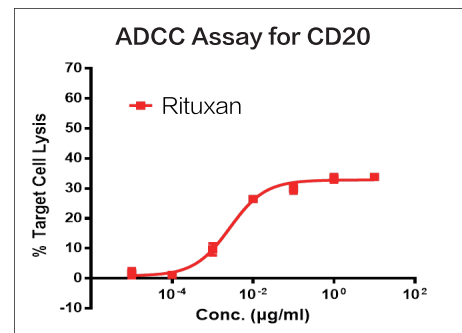
免疫检查点相关活性分析



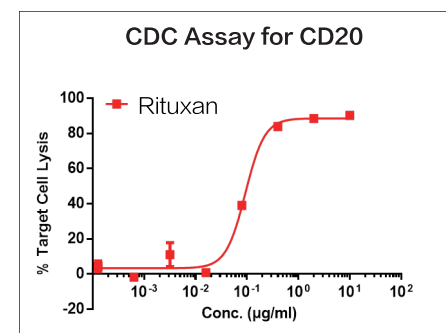
MLR分析



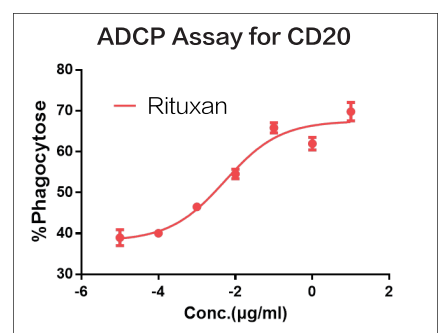
中和分析



ADCC分析



CDC分析



ADCP分析

抗体人源化

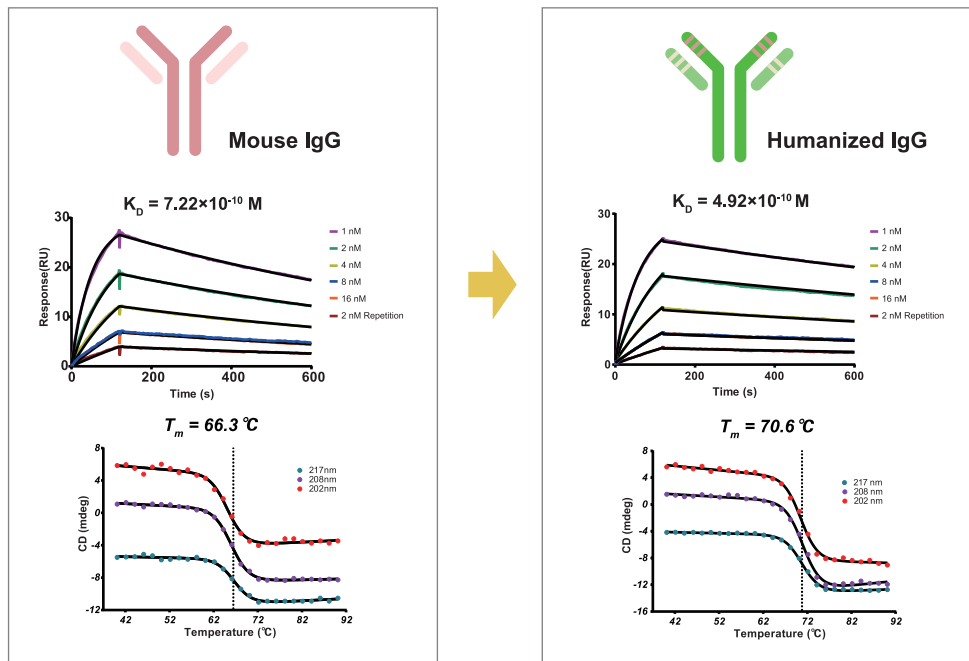
降低免疫原性风险，保持亲和力和特异性

抗体人源化在将非人源抗体转化为有效安全的治疗药物过程中起到非常重要的作用。金斯瑞根据客户的需求提供了不同的人源化设计策略，其中一种新颖的人源化方案结合使用文库构建，噬菌体展示和FASEBA (FAsT Screening for Expression level, Biophysical properties, and Affinities) 高通量筛选技术，提供了一种更有效更经济的抗体人源化方法。

我们的策略:

- 基于生物信息学的序列分析和人类供体序列筛选
- 基于结构生物学的同源构建建模以及计算机辅助设计和抗体改造
- CDR移植技术（CDR-grafting）
- 基于空间结构及序列分析的重要氨基酸的回复突变（back mutation）

抗体工程及筛选流程一体化，我们可以保证人源化抗体的亲和力将与嵌合抗体的亲和力相当。



服务	服务内容	交付内容	交付时间
快速人源化	• 嵌合抗体制备、抗原抗体结合确认及PTM分析 • 人源化设计、抗体表达及亲和力排序 • 抗体纯化和亲和力测定	• 性质较好的的3株纯化的人源化抗体及其序列 • 报告	大约12周
深度人源化	• 嵌合抗体制备、抗原抗体结合确认及PTM分析 • 结构建模、人源化抗体回复突变文库设计和构建 • 噬菌体展示及高通量筛选 • 人源化抗体制备和亲和力测定	• 性质较好的的3株纯化的人源化抗体及其序列 • 保证至少有一株人源化抗体的亲和力和与嵌合抗体相当 • 报告	大约20周

抗体亲和力成熟

亲和力提高5–100倍

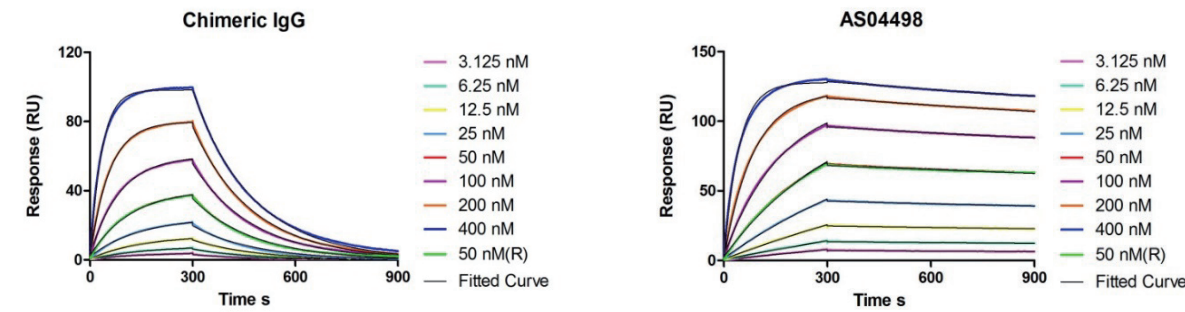
亲和力是抗体药物的一个关键参数，通常会影响抗体的功能和药效。一般而言，采用杂交瘤细胞技术生成的抗体或者人源化抗体已经具有相对较高的亲和力，但是这种亲和力可能并不足以满足治疗性抗体的需要。金斯瑞提供的抗体亲和力成熟服务能够将抗体的亲和力提高到一个理想水平。

核心优势

- 保证亲和力至少提升5–10倍
- 运用FASEBA高通量筛选技术，同时筛选亲和力、表达量和热稳定性等成药性参数

服务内容	交付内容	交付时间
抗体测序和序列分析 丙氨酸扫描 随机合并文库构建及筛选 抗体制备和鉴定	• 抗体序列，序列分析报告 • 5个最优抗体，保证至少5–10倍亲和力提升 • 纯化抗体及鉴定报告	20–24周

案例分析：亲和力提高38倍



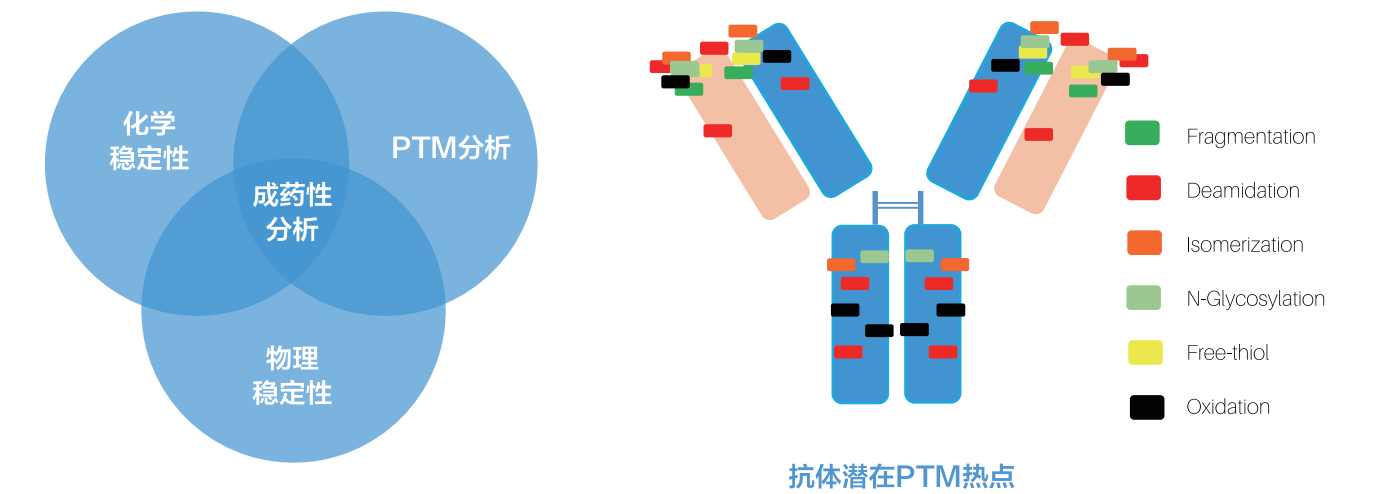
Ligand	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	Rmax (RU)	χ^2 (RU ²)	Fold increase
Wild-type IgG	6.35E+04	0.005986	9.43E-08	121.3	0.263	1
AS04498	5.77E+04	1.44E-04	2.50E-09	129.4	0.336	38

成药性分析

使抗体药发现与临床前开发无缝对接

一些抗体药候选分子具有翻译后修饰(post translational modification, PTM)热点、化学稳定性和物理稳定性问题。这些潜在风险在抗体药发现阶段不易察觉，往往在临床前CMC开发阶段才逐渐显露出来，给研发者带来时间和金钱的损失。

金斯瑞利用生物信息学工具和一系列质量研究工具，包括LC-MS、CE-SDS、SEC、SPR等，为广大客户提供成药性分析服务，在抗体药发现阶段引入成药性概念，使抗体药发现与临床前开发无缝对接。



服务	服务内容	周期
化学和物理稳定性分析	热稳定性	8周
	聚集	
	疏水性	
	分子量	
	稳定性 (冻融、低pH、40℃加速降解、基质效应)	
PTM热点分析与验证	天冬酰胺去酰胺化	8-10周
	天冬酰胺异构化	
	色氨酸氧化	
	水解	
	N-糖基化	

抗独特型抗体

定制化药代、免疫原性研究试剂开发

抗体药物的药代动力学(PK)和免疫原性研究依赖于循环系统中抗体药物浓度的测量结果，而在药物中添加一个人工抗体标记或标签均可能引入混淆的结果。为了避免这种风险，金斯瑞针对抗体药物的独特序列CDR区生产抗体。这种抗独特型抗体(anti-ID)有自身CDR区，特异性针对抗体药物的可变区。抗独特型抗体可用于直接检测抗体药物PK的水平，或可以作为免疫原性研究的阳性对照。由于CDR区相对于整个免疫球蛋白来说是很小的一部分,针对这部分产生特异性抗体难度较大。尽管如此，凭借自主研发的抗体亲和力和特异性开发技术，截至目前为止，金斯瑞生产抗独特型抗体的成功率高达100%。

服务	抗独特型单克隆抗体	抗独特型多克隆抗体
原始材料	靶向抗体药物2-3 mg	靶向抗体药物20 mg或更多
操作流程	使用靶向抗体药物免疫小鼠/大鼠	采集免疫前血清
	细胞融合后，生产10000-20000个克隆	使用靶向抗体药物免疫兔子
	使用靶向抗体药物筛选阳性克隆，鉴定>100 binders	一免
	对照抗体进行特异性筛选	检测血液及ELISA
	挑选克隆，亚克隆，收集上清，交付客户	二免（必要时三免）
		最终采血
QC	对照IgG交叉反应<10%	对照IgG交叉反应<10%
交付内容	杂交瘤细胞系，上清，已纯化抗独特型抗体（可选）	0.5-3 mg纯化抗独特型抗体/每只兔子
		使用靶向抗体药物纯化抗独特型抗体
		使用对照IgG交叉吸附

稳定细胞系开发

从基因到RCB仅需4-5个月

稳定细胞系是临床前药学开发的基础。金斯瑞拥有全面的稳定细胞系开发能力，从客户提供的DNA序列开始，经过分子克隆和转染、细胞池筛选，直到筛选出稳定、高表达的单克隆细胞株。通过金斯瑞特有的CHO GS稳定细胞系平台，我们可以在19周内筛选出高表达的稳定性细胞株。

金斯瑞已经成功交付了超过200个稳定细胞系开发项目，其中30个应用于生物药生产。

核心优势

- 保证>2g/L，一般 3-6 g/L，最高 8g/L
- 保证60代稳定性
- 产品质量稳定

高质量细胞系

符合法规要求

开发周期短

- 提供宿主细胞完整的背景材料
宿主细胞源文件、传代记录、细胞建库记录
第三方细胞检测报告
载体构建源文件和记录
- 单克隆性确证——细胞拍照确证细胞单克隆性
- 细胞系开发的完整实验记录，用于现场核查

- 从基因到RCB只需4-5个月

国内领先的全自动化、高通量细胞筛选流程

开发步骤	传统细胞系筛选平台	金斯瑞细胞系筛选平台	金斯瑞优势
细胞接种	自动化系统铺4-8块96孔板或手动铺20-50块96孔板	使用VIPS单细胞接种系统自动化铺20-30块96孔板，相当于手动铺90块96孔板	提高阳性克隆比例 提高克隆多样性
细胞筛选	手动进行2轮有限稀释或手动进行1轮有限稀释+细胞拍照	自动化进行1轮有限稀释+细胞拍照	缩短筛选周期 保证单克隆性

传统筛选流程

基因合成和质粒抽提

Week 4

转染&高产量细胞池筛选

Top 3 cell pools

Week 9

自动化单克隆筛选

Week 16

单克隆性确认

批培养评估

Top 10 clones

60代稳定性研究

流加培养评估

研究型细胞库（RCB）

Week 18

金斯瑞自动化、高通量细胞筛选流程

从DNA到RCB: 4个月

临床前药学开发和GMP生产

从DNA到IND一站式临床前开发解决方案

金斯瑞在生物药开发，具备从细胞株构建到临床申报全环节的技术能力和实践经验。我们可提供稳定细胞系构建、工艺开发、制剂研究、质量研究、GMP中试生产和药理毒理研究一站式服务。通过各平台无缝整合，金斯瑞可以在14-15月内交付可用于临床申报的药学研究，17-18个月内交付可用于临床申报的药学、药理、毒理全套研究。

细胞系开发
| 细胞池筛选
| 单克隆筛选
| 细胞建库

工艺开发
| 细胞培养工艺开发
| 纯化工艺开发

制剂开发

质量研究
| 体外 活性评价
| 理化分析
| 一级和高级结构表征
| 物理稳定性表征

GMP生产
| 临床前中试生产
| 临床I期到III期样品生产
| 商业化生产

工艺开发平台

- 上游工艺：**金斯瑞的细胞培养工艺技术可对基础培养基、补料选择与添加方式、生物反应器工艺控制策略等方面进行优化。通过DOE的指导原则设计变量实验，严格监控细胞生长、营养物质代谢和产量等指标，找出最佳的生产条件组合，以最大限度的提高表达量、增加工艺重现性并便于工艺放大。我们的上游工艺研发实验室配备了各种细胞培养系统，包括摇瓶、摇袋式生物反应器和搅拌式生物反应器，可以满足各个阶段的研究需求。
- 下游工艺：**金斯瑞的下游工艺开发技术可以为客户提供一个稳定的、可重复的、可放大的、经济的纯化工艺流程。金斯瑞可以根据现有的针对重组蛋白或抗体的下游生产工艺，快速建立生产工艺，也可以根据项目的特殊需求，定制工艺，以满足不同生物药项目的需求。

质量研究平台

- 金斯瑞具有国内首驱的结构表征、理化表征和活性表征的分析平台，可全面地支持生物药质量研究和分析放行：
- 国内最完善的抗体类成药分子体外活性评价体系，方法覆盖20余个热门肿瘤免疫治疗靶点和近10个Fc受体。
 - 完善的理化分析平台，拥有各类主流供应商的HPLC、UHPLC、CE、iCE、酶标仪、实时荧光定量PCR仪等分析设备，方便和客户进行各类方法的转移，可以进行蛋白的绝对定量并且能完成相关杂质的制备和结构鉴定。
 - 完善的蛋白的一级和高级结构表征平台：质谱(Q-TOF & QE)& CD。
 - 完善的物理稳定性表征平台以及亚可见聚集体和颗粒的定性和定量表征平台：DSC、MFI、DLS等。

GMP生产设施

- 符合美国、欧洲和中国cGMP规范的生产设施，配备200 L、500 L、2000 L一次性生物反应器，满足从临床前样品制备到商业化生产需求。
- 全一次性体系，无交叉污染风险。
- 原辅料全面测试。
- 数据完整和安全。



南京GMP临床前和临床1期生产车间



南京cGMP临床1期和2期样品生产车间



镇江cGMP临床3期和商业化生产车间