



BIOLOGICS  
DEVELOPMENT  
SERVICE

临床前药学研究服务手册

Inspiration, Acceleration & Co-Creation

启发 加速 与 共创 生物药创新



金斯瑞

蓬勃生物

BIOLOGICS  
DEVELOPMENT  
SERVICE

临床前药学研究服务手册





## 金斯瑞生物药 CDMO—蓬勃生物 为什么选择蓬勃生物？

### Proactive

Proactive in anticipating customers' needs

### Professional

Professional solutions with high integrity

### Process

Efficient processes rooted in good science and phase appropriate quality

金斯瑞成立于 2002 年，并于 2015 年在港交所主板挂牌上市。金斯瑞蓬勃生物是金斯瑞生物科技股份有限公司旗下的生物医药 CDMO 业务，旨在启发、加速与共创生物药创新。

金斯瑞蓬勃生物提供从靶点到临床样品生产的一站式生物药发现和开发解决方案。利用前沿的抗体药发现和开发技术平台，我们为您的抗体药发现阶段提供具有良好活性、成药性和安全性的抗体候选分子，并在开发阶段向您交付稳健、可靠、高产、符合法规要求的生产工艺和药物产品，致力于启发、加速与共创生物药创新。

### 先导抗体分子发现

- 单 B 细胞筛选平台
- 杂交瘤平台
- 单域抗体文库
- 全人源转基因小鼠
- SMAB 双特异性抗体发现平台

### 先导抗体分子优化

- 抗体人源化
- 亲和力成熟
- 成药性评估
- 生物分析 & 评估

### 生物药开发

- 稳定细胞池和样品生产
- 细胞系开发
- 工艺开发
- 分析方法开发
- 临床样品生产



研发与 GMP 车间 #1  
中国·南京



GMP 车间 #2  
中国·南京



GMP 车间 #3  
中国·镇江



中国领先的 CDMO



从靶点发现到商业化的一站式解决方案



500+ 员工，40+ 专家具有丰富的工业经验



全面的分析平台



符合 cGMP 标准的哺乳动物细胞培养设施

## PreCLD 细胞池开发和成药性研究

分子物理性质不稳定或存在聚集体等工艺开发过程中常见问题往往会影响临床前药学的成功。金斯瑞蓬勃生物 PreCLD 细胞池开发及成药性评价服务将使您在细胞系构建之初就甄别这些潜在的风险，因此能进一步降低潜在风险，针对性地优化工艺开发过程：制定出更具性价比，更高效快速的工艺开发策略，获取最佳的解决方案。

### 服务特色

使用与 CMC 相同的宿主细胞、载体系统，更准确地评估潜力药物分子成药性  
评估工艺开发过程中的潜在风险  
可被进一步开发为稳定细胞系

### 适用于

双特异性抗体、多特异性抗体、重组蛋白  
已有多个潜力分子，并准备从中挑选一个最佳分子进入 CMC

### 细胞池成药性评估案例

Stability	Analytical methods	Changes from day $T_0$ to $T_{end}$			
		Candidate A (Middle cell pool titer)	Candidate B (Middle cell pool titer)	Candidate C (High cell pool titer)	
Stressful (40°C&2 weeks)	Freeze-thaw	Appereance	Remain the same	Remain the same	Remain the same
	Appereance	Remain the same	Remain the same	Remain the same	
	CE-SDS-NR	Decrease ca. 10%	Remain the same	Remain the same	
	SEC-HPLC	Remain the same	Remain the same	Remain the same	
	PTM by MS	~ 10% deamidation (not CDR)	~ 10% deamidation (not CDR)	~ 5% Oxidation (not CDR)	
	cIEF	Acidic and basic increased	Main peak changed	Acidic and basic increased	
	Bioactivity	Remain the same	Remain the same	Remain the same	
Acidic condtion (pH3.5& 25oC & 4h)	Appereance	Remain the same	slight suspension	slight suspension	
	SEC-HPLC	Decreased ca.70%	Decrease ca.40%	Decrease ca.5%	
	PTM by MS	~10% deamidation (not CDR)	~20% Oxidation (CDR)	Remain the same	
	cIEF	Remain the same	Main peak changed	Remain the same	
	Bioactivity	Remain the same	Decreased	Remain the same	

根据评估结果，候选分子 C 被选出进行下一步的实验并最终取得了 CMC 的成功



## ProCLD 商业化细胞系开发服务

细胞系开发是生物药研发中重要的一环，连接了药物发现与临床前开发，也是临床前 CMC 开发的限速步骤，细胞系开发的速度、产量和产品质量将影响临床前 CMC 研究的成功与否。金斯瑞蓬勃生物 ProCLD 细胞系开发服务以快速、高质量、合规的交付和对药物开发深刻的理解让您的药物开发与临床申报更有保障、更加高效。

### 服务特色

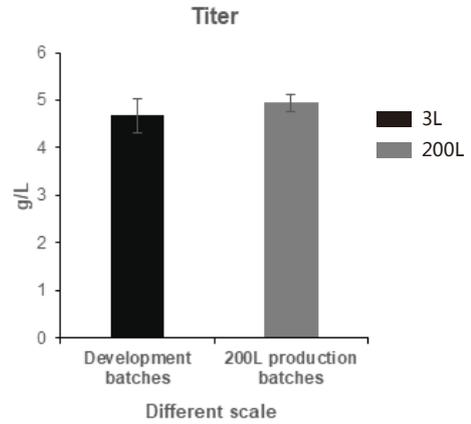
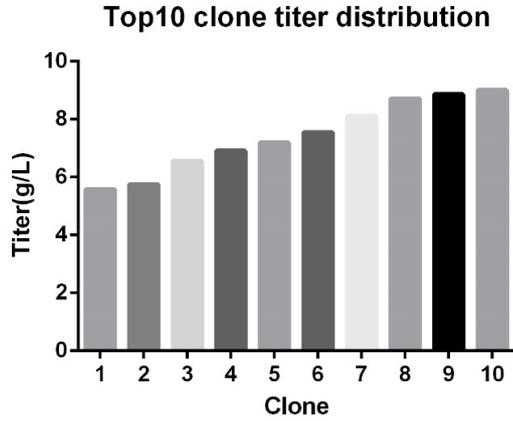
 <p><b>平台完善，技术先进</b></p> <p>宿主细胞 CHOK1-GenS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 来源清晰、记录完整</li> <li>• 官方授权</li> </ul> <p>自主研发和合成的表达载体</p> <p>VIPS, Cellmetric, Cloneselect 高通量细胞筛选系统</p>	 <p><b>周期缩短，加速开发</b></p> <p>14 周从基因合成到高质量 Top 6 克隆</p> <p>18 周从基因合成到高质量 Top 1 克隆</p>	 <p><b>优质交付，全面记录</b></p> <p>对于单抗</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 保证：3g/L</li> <li>• 平均：4.35g/L</li> <li>• 最高可达：8.7g/L</li> <li>• 稳定性出色：60-90 代</li> </ul> <p>完善的文件体系</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 细胞系构建流程把控</li> <li>• 可溯源的文件记录</li> <li>• 单克隆拍照验证系统</li> </ul>	 <p><b>&gt;300 个细胞系开发项目</b></p> <p><b>&gt;80 个项目用于 IND 申报</b></p> <p>8 个细胞系进入临床阶段，最快位于临床 2 期</p>
---	---	--	---

### ProCLD 开发流程

DNA 合成质粒构建	细胞池筛选	克隆筛选	Top 克隆筛选	Top1 克隆筛选
 <p>可溯源的 DNA 合成 / 质粒构建</p>  <p>转染</p>	 <p>高产量的细胞池被选出</p>	<p>VIPS 自动培育系统</p>  <p>细胞单克隆成像</p> 	 <p>表达量评估</p>	 <p>PCB</p>  <p>基于 ambr 15 微生物反应器的评估 培养条件筛选 (24 DOE)</p>
14 周			4 周	

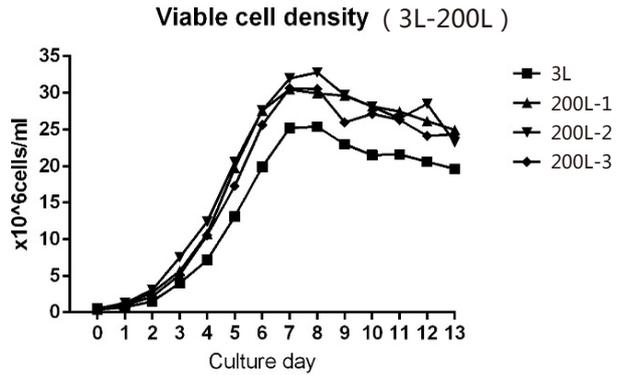
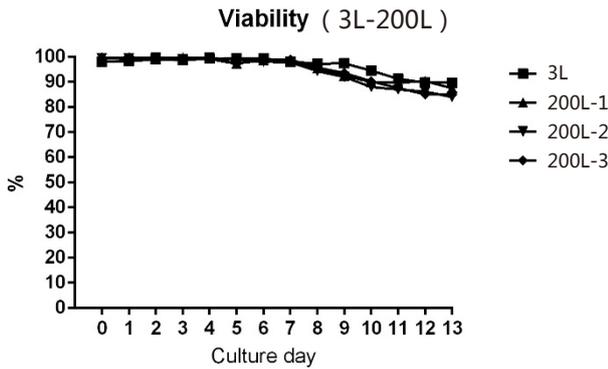
稳定细胞系构建案例

ProCLD 稳定细胞系：高产（最高 8.7 g/L），稳定（60-90 代）的商业化细胞系



Fed-batch 培养第 13 天的产量（平台培养方式）最高达 8.7g/L

ProCLD 细胞系具有出色的放大生产能力



ProCLD 细胞系具有高度的工艺稳定性

服务名称	服务内容	交付	周期
PreCLD 细胞池开发及成药性分析	DNA 合成和质粒制备 细胞池筛选 冻存细胞 基础成药性分析或深度成药性分析	-pUC57 质粒 - 冻存细胞 (3 个细胞池) 可交付给客户也可金斯瑞代为保管 - 细胞池开发报告 - Tagg/onset, 浓度, 纯度 - 电荷异构体分析	细胞池开发: 12 周 基础 / 深度成药性分析: 6-8 周
ProCLD 细胞系开发	基因合成 质粒构建 细胞池筛选 克隆筛选 Fed-batch 培养评估 / 样品分析 基于 PCB 的克隆筛选 基于 PCB 的 60 代稳定性测试	- 质粒构建图谱 - 稳定细胞系构建的细胞系构建报告, 稳定性研究报告, 质粒构建报告 - 6 PCB - 稳定性评估报告	14 周 13-14 周
ProCLD plus 细胞系开发	培养条件筛选 & 基于 Ambr 15 微生物反应器的克隆评估	- Top1 克隆和一个备份克隆 - 报告	4 周

## GMPro 细胞株建库

良好保存的细胞库对于生物药的开发、生产和商业化都至关重要，金斯瑞蓬勃生物 GMPro 细胞建库服务，为您提供符合 cGMP 要求的细胞株建库服务和安全可靠的细胞库保存服务。



### 服务特色

- 符合 EMA、NMPA、cGMP 要求
- 2 台气相液氮罐用于细胞库分开存储
- 3 个建库房间具备全排风系统，可独立运行三个建库项目
- 完善的监管体系让您安心：
  - 24h CCTV 细胞库存储液氮罐具备声光报警和远程报警功能
- 完善的细胞库管理规程，可规范全面的展示细胞库的出入信息及使用信息

### 服务套餐

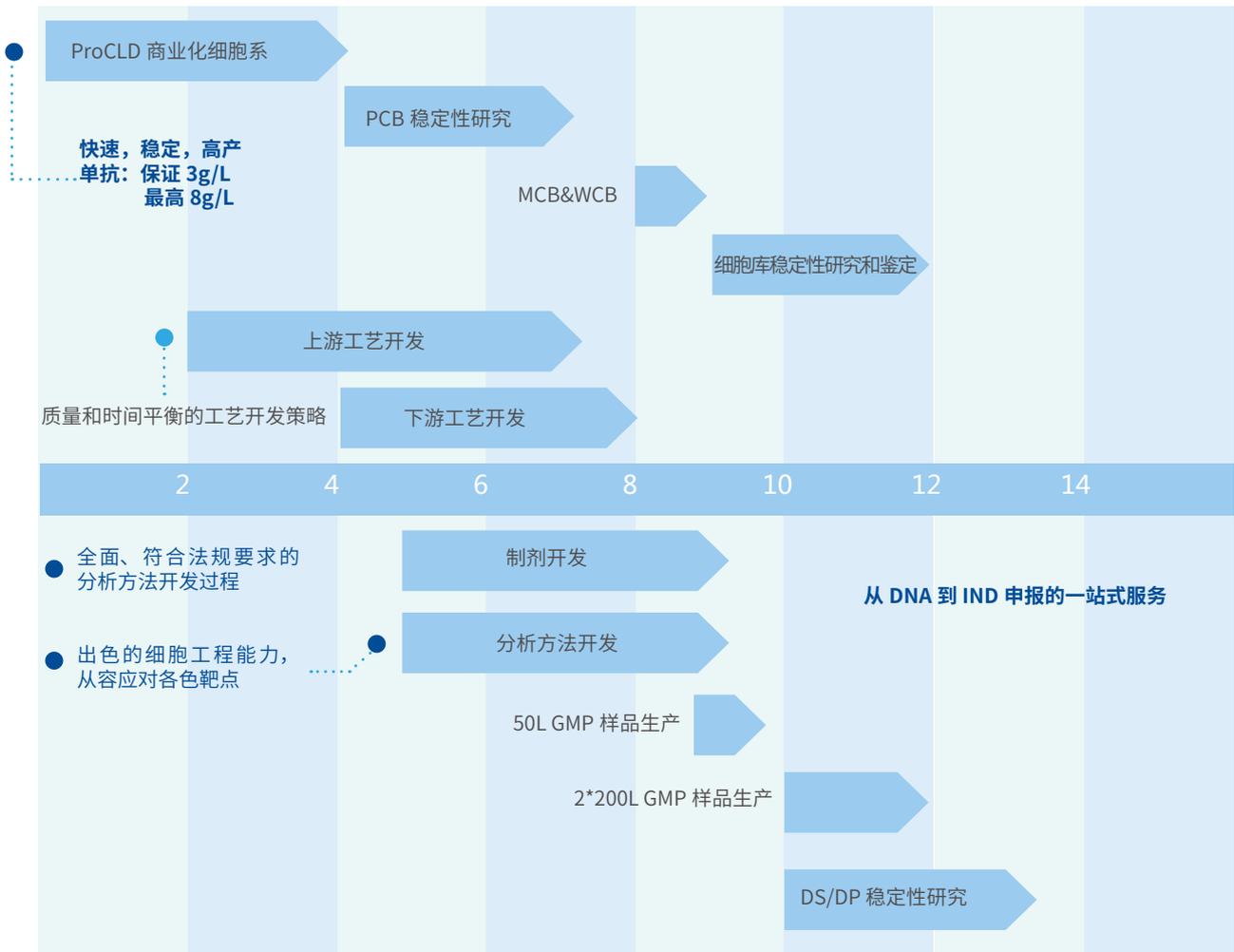
服务	工作内容	交付	周期 (周)
GMPro 细胞株建库	MCB 建库 <ul style="list-style-type: none"> <li>• GMP 批记录撰写</li> <li>• MCB 建库</li> </ul>	200 支 MCB 细胞建库报告	6
	MCB 检定 <ul style="list-style-type: none"> <li>• MCB 细胞复苏生曲线</li> <li>• 支原体检测</li> </ul>	检定报告	3
	WCB 建库 <ul style="list-style-type: none"> <li>• GMP 批记录撰写</li> <li>• WCB 建库</li> </ul>	200 支 WCB 细胞建库报告	3
	WCB 鉴定 <ul style="list-style-type: none"> <li>• WCB 细胞复苏生曲线</li> <li>• 支原体检测</li> </ul>	检定报告	3
GMPro 细胞库保存	MCB 和 WCB 保存	冷链监控记录	NA

## ProIND 临床前 CMC 开发

金斯瑞蓬勃生物整合性 CMC 平台为您提供稳定细胞系构建、工艺开发、分析方法开发、GMP 样品生产申报注册等一体化多种优质服务，为您的 IND 申报之旅全方位保驾护航。金斯瑞蓬勃生物提供分批补料培养、高密度接种和灌流培养等多种工艺。



### 加速临床前研发进展：从 DNA 到 GMP 样品仅需 11 个月



## 工艺开发

稳健和快速的生产工艺对于临床申报的成功和产品竞争力的保持至关重要。金斯瑞蓬勃生物秉承“时间质量平衡”工艺开发理念，使用细胞池样品进行培养基筛选和纯化方法开发，使用 3L 样品进行工艺方法优化和制剂开发，使用 10/50L 样品进行工艺放大和锁定，大大缩短了工艺开发周期。

### 细胞培养工艺开发

细胞培养工艺技术平台能够提供包括克隆筛选、培养基、接种密度、补料、以及反应器过程控制策略的优化，来达到提高表达量，增强工艺稳健性以协助放大的目的。质量源于设计 (QbD) 的理念被应用到每一个工艺开发的过程中。上游工艺开发后，抗体平均表达水平可达 4-8g/L。

	<p>培养基筛选</p> <p>产量</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>● 用细胞池样品进行培养基筛选</li><li>● Top 2 的培养基用于后续工艺开发</li></ul>		<p>克隆及培养基确定</p> <p>产品质量</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>● 在 Ambr 15 中对 Top12 克隆和 Top 2 培养基进行筛选</li><li>● 确定 1-2 种最优组合、进一步在 3L 反应器中评估</li></ul>
	<p>反应器内开发及确认</p> <p>稳定性</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>● 在 3L 反应器中评估最优组合</li><li>● 对关键参数进行优化：如 pH，温度，反应时间</li></ul>		<p>10L/50L 放大</p> <p>可放大性</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>● 3L 反应器中的工艺放大至 10L 或 50L 反应器</li><li>● 两个 3L 卫星反应器同时平行运行</li></ul>

### 纯化工艺开发

金斯瑞蓬勃生物已经建立了单克隆抗体纯化平台工艺，能够快速地建立起生产工艺，产品整体回收率在 70% 左右，产品特性、工艺及产品相关杂质含量均在可接受范围内。我们也可以通过定制工艺满足客户对于产品质量的特殊要求。例如，对于生物类似药，我们有可靠的对产品糖型比例分布和电荷异构体比例分布的调整策略及工具。

#### 层析技术

- 亲和层析 (AC)
- 离子交换层析 (IEX)
- 疏水层析 (HIC)

#### 过滤和离心技术

- 深层过滤
- 单次通过切向流过滤
- 超滤浓缩和换液

#### 病毒灭活和清除

- 低 pH 灭活和去垢剂处理
- 纳滤
- 层析方法

## 分析方法开发与验证

分析方法开发和验证对理解产品质量从而制定稳健的质量控制策略起了至关重要的作用。金斯瑞蓬勃生物建立了完善的理化、结构表征、杂质研究和生物活性分析平台，支持生物药全生命周期的分析与质控要求。

<p><b>全面分析能力</b></p>	<p><b>产品理化特性:</b> UV280, AAA, pH, Osmolality, Color, Clarity, etc.  <b>结构表征:</b> LC-MS, CD, DLS, DSC, etc.  <b>纯度和产品相关杂质:</b> SEC/CEX/HIC/RP-HPLC, CE-SDS, icIEF, etc.  <b>工艺相关杂质:</b> HCDNA, HCP, rProteinA, Endotoxin, Bioburden, etc.  <b>安全性:</b> Endotoxin, Bioburden, etc.  <b>生物活性:</b> ELISA binding, Cell-based assay, ADCC, CDC, ADCP, MLR, Fc-binding</p>
<p><b>方法开发与验证</b></p>	<p><b>数十种生物药项目经验:</b> 单抗、双抗、三抗、scFv、细胞因子、凝血因子、生物类似药等  <b>分析方法开发前移, 提升工艺开发速度和质量:</b> 从细胞池阶段开始进行方法开发</p>
<p><b>硬件与软件</b></p>	<p><b>硬件设备:</b> 质谱 (QE Orbitrap and Q-TOF), UHPLC (Agilent/Waters/Thermo), CE (PA800 plus, Maurice, etc.), Microplate readers (Molecular Devices)  <b>合规性软件:</b> 审计追踪系统, 符合 GMP/GLP/21 CFR Part 11 要求</p>

## 生物活性分析开发

<p><b>强大的细胞活性检测 方法开发能力</b></p>	<p>专职细胞工程团队, <b>依据靶点 MOA 开发</b>检测用细胞株。  <b>&gt;30 个靶点</b>的细胞株开发经验; 有多个细胞株用于<b>支持客户 IND/BLA 申报</b>。          遵循 <b>ICH、USP, 和中国药典</b>的指导原则进行方法开发, 优化和验证。          细胞来源可追溯, 构建记录清晰, <b>符合监管机构要求</b>。</p>
<p><b>全面覆盖各类靶点</b></p>	<p><b>靶点种类:</b> 免疫检查点、肿瘤相关抗原、炎症因子、细胞因子、凝血因子、GPCR 家族靶点  <b>检测方式种类:</b> 抗细胞增殖、细胞凋亡、T 细胞激活、细胞因子释放、中和等</p>
<p><b>完善的生物活性 表征平台</b></p>	<p>ADCC, CDC, ADCP, 混合淋巴细胞反应          满足 NMPA/FDA 申报的 Fc 结合活性方法开发          FcγRIIIA (CD16a) 158V, FcγRIIIA (CD16a) 158F, FcγRIIA (CD32a) 131H, FcγRIIA (CD32a) 131R          FcγRI (CD64), FcRn, C1q</p>

## 临床样品生产

### GMP 生产设施



生物药研发生产中心

符合 IND& 临床一期 GMP 要求 (2x200L)



生物药生产中心

符合临床一期 & 二期 GMP 要求 (6x200L&2x500L)

## GMP 质量体系

### 质量管理体系

根据 ICH&GMP, 包括 6 个子系统

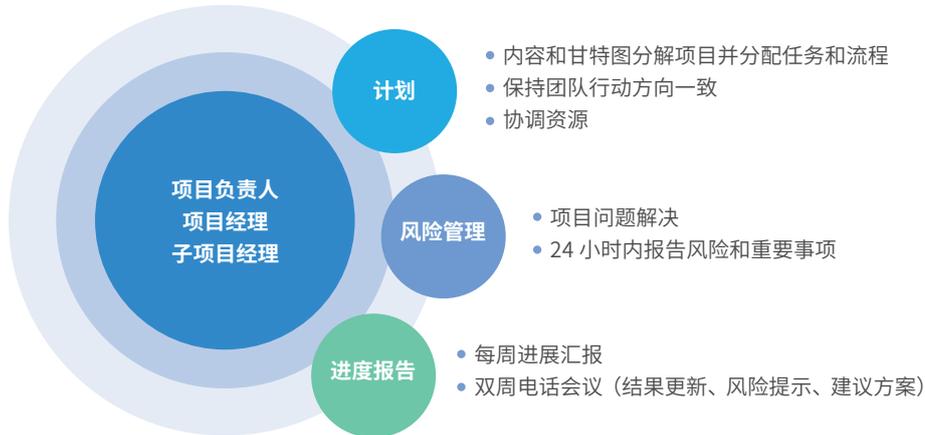


- 团队具有丰富的 cGMP 生产经验
- 可靠的 GMP 设施
  - 独立的产品线
  - 人员 / 物资单向流动
  - 符合国际标准的洁净操作环境
  - 使用一次性的耗材
  - 高度自动化的操作体系
- 质量体系符合 ICH/GMP 标准

## 金斯瑞蓬勃生物 CDMO 管理体系

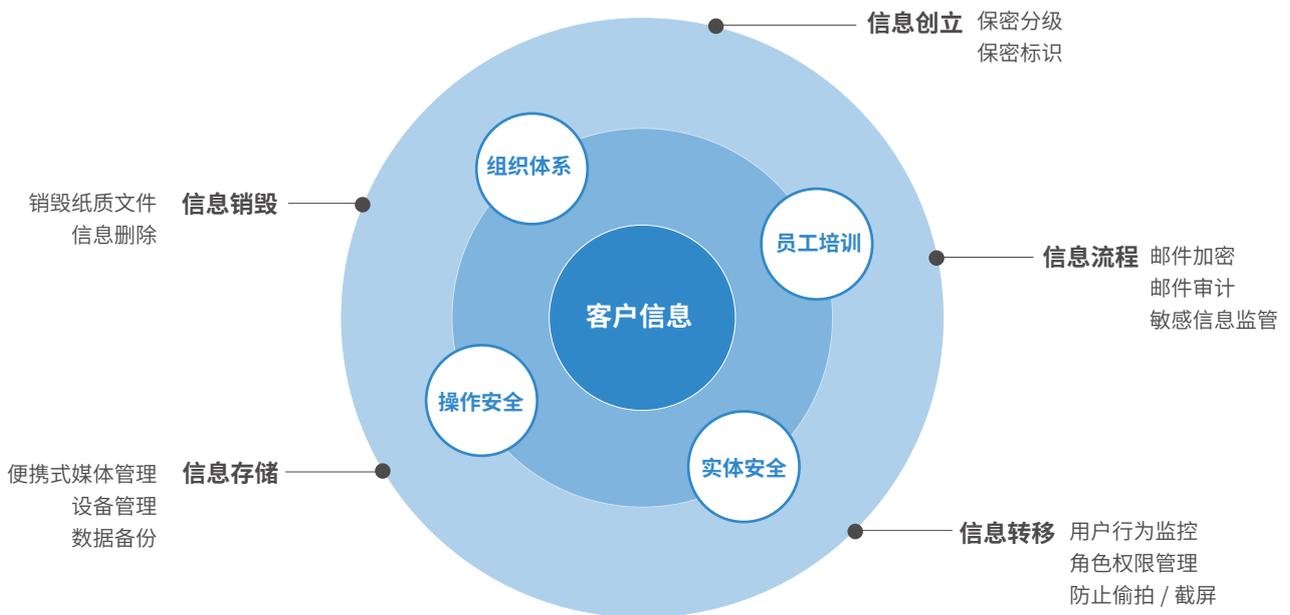
### 项目管理体系

金斯瑞蓬勃生物为每一个项目独立配备管理团队，包括一个项目总负责人（15 年以上行业经验），一个项目经理（5 年以上生物药经验的 Ph.D）以及数名科学家作为子项目经理。



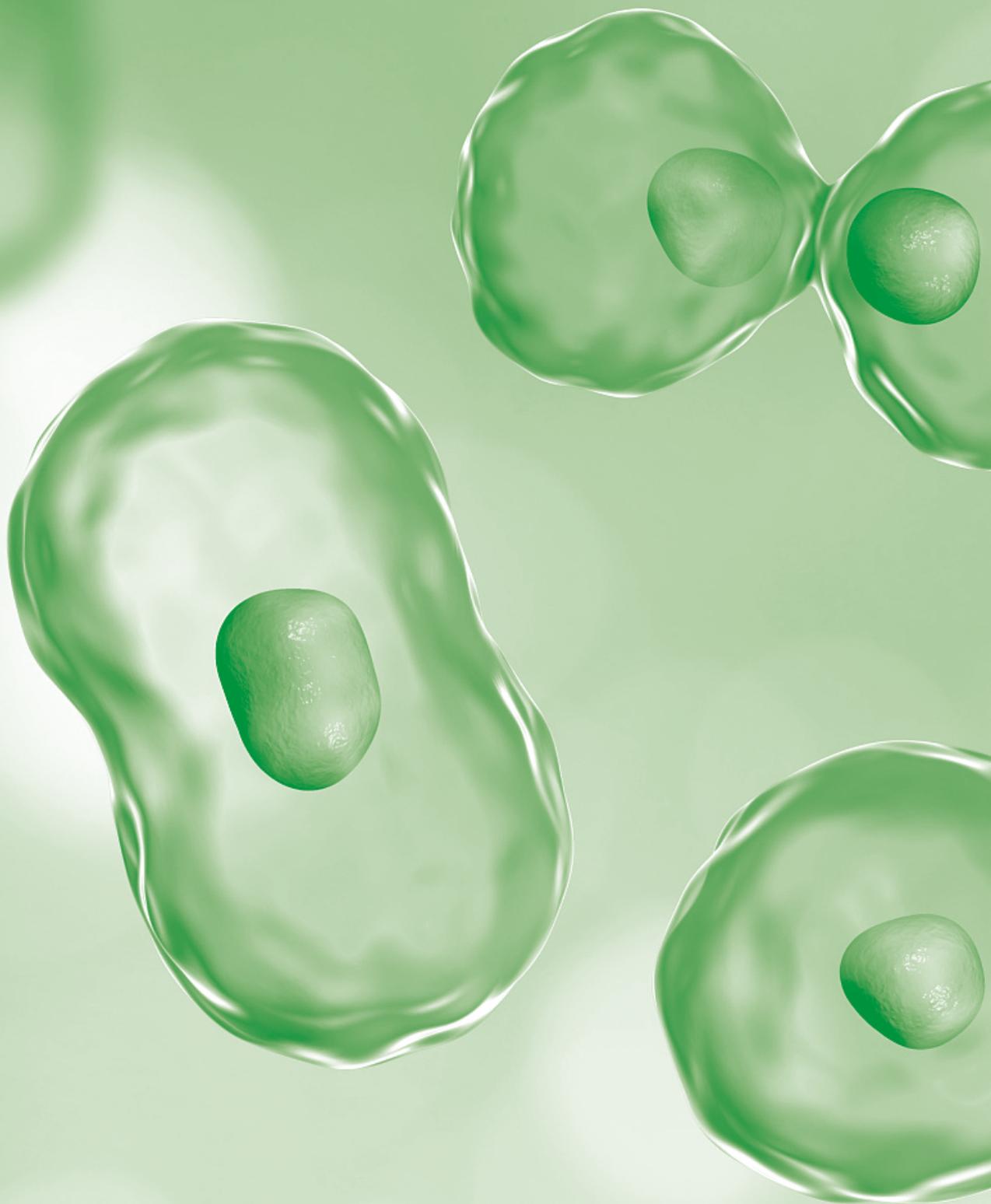
### 知识产权保护

在金斯瑞蓬勃生物，我们理解并重视客户知识产权保护的重要性。以客户信息为核心，基于各项条件控制，如组织隔离、操作安全、实体安全和员工培训，金斯瑞的客户信息系统提供具有完整生命周期的信息安全保护，包括发现、使用、转化、存储和销毁。



Inspiration, Acceleration & Co-Creation

启发 加速与 共创 生物药创新



江苏省南京市 江宁科学园雍熙路 28 号

电话 / 400-025-8686-3172

Email / [cdmo@genscript.com](mailto:cdmo@genscript.com)

[www.genscriptprobio.cn](http://www.genscriptprobio.cn)