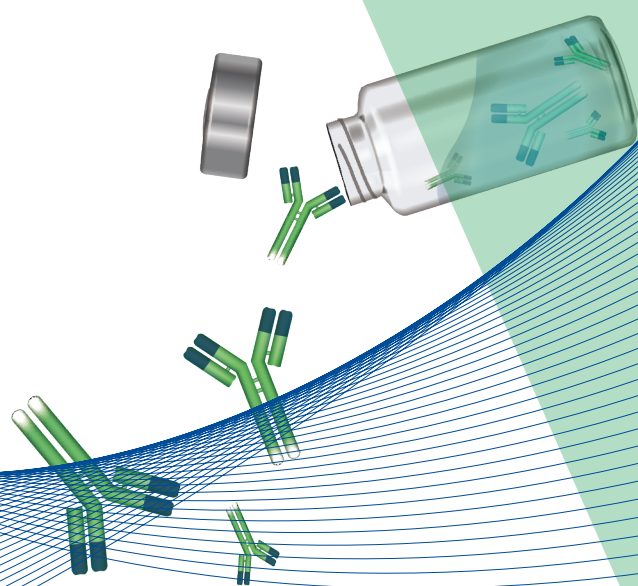




ANTIBODY
DRUG
DISCOVERY
SERVICES

抗体药发现服务手册



Inspiration, Acceleration & Co-Creation

启发 加速 与 共创 生物药创新



ANTIBODY
DRUG
DISCOVERY
SERVICES

抗体药发现服务手册





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

- 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



400+ 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

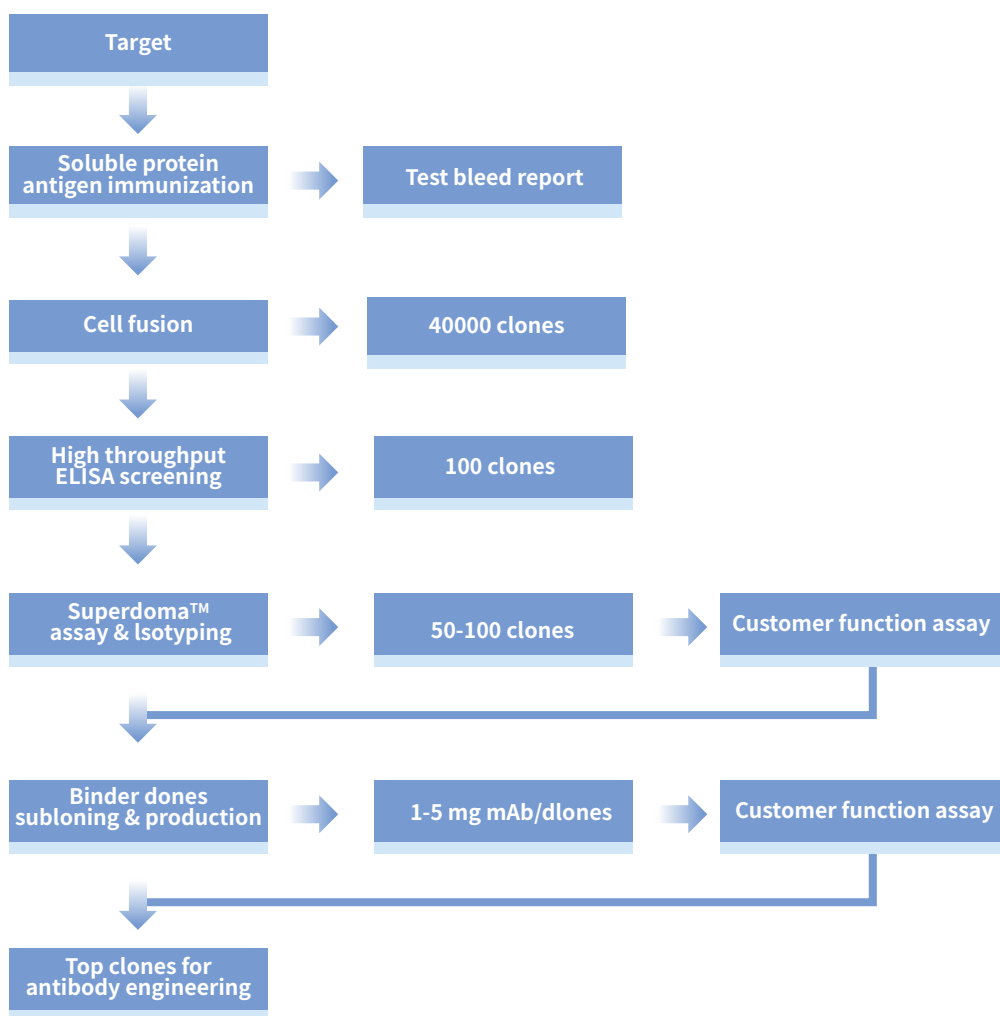
杂交瘤抗体药物发现服务

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，金斯瑞蓬勃生物 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 Canto II FACS 高通量仪器 BD FACS Calibur with Hloader 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发的步伐

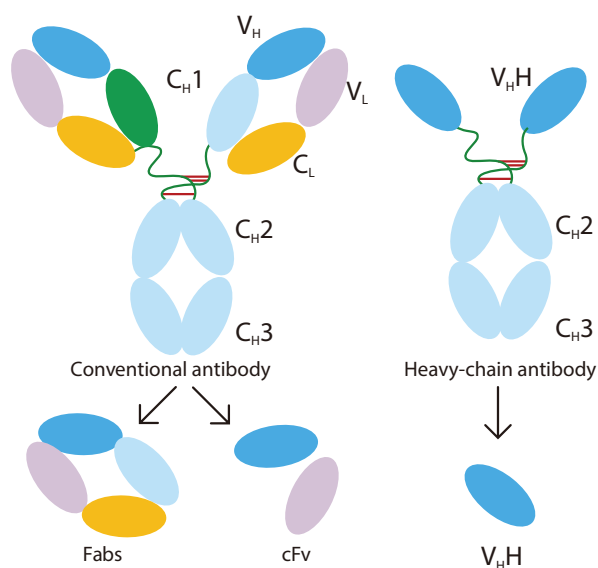


注：

- 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。若 6 个月之后，客户仍需持续的存储服务，才需额外收费。
- 3) 我们推荐您采用金斯瑞生产的高质量免疫原。

单域抗体文库简介

单域抗体 (Single domain antibody, sdAb), 是指缺失抗体轻链而只有重链可变区的一类抗体, 因其分子量小, 也被称为纳米抗体 (Nanobody)。sdAb 是一种很有前景的下一代治疗性抗体技术, 可用于癌症免疫治疗和其他应用。金斯瑞蓬勃生物现提供单域抗体免疫文库以及单域抗体天然文库服务。



- 疗效和安全性已在临床研究中得到验证
- 易于改造以适应不同的应用
- 相对较短的研发周期
- 被国内外主流制药公司认可
- 制造成本低, 效益高

单域抗体天然文库服务

经典、高效的抗体药制备,
成功率高达 95%

2-3 轮噬菌体淘选和筛选
(2-3 周)

抗体生产和鉴定可选
(3-4 周)

单域抗体免疫文库服务

抗原准备
(由客户或金斯瑞提供)

噬菌体文库构建
(2-3 周)

2-3 轮噬菌体淘选和筛选
(2-3 周)

对未经免疫过的
Alpaca/Llama 进行免疫
(8-10 周)

2-3 轮噬菌体淘选和筛选
(2-3 周)

抗体生产和鉴定可选
(3-4 周)

服务特色

单域抗体免疫文库

- 每个项目均使用未经免疫过的动物
- 已交付 20+ 项目, 成功率 100%

单域抗体天然文库

- 库容: 1.02×10^{11} (300 个供体)
- 高质量: 插入率: >95%
多样性: CDR3 多样性正态分布
- 最快 2 周即可交付单域抗体序列

多样化的筛选策略, 确保多样性和亲和力
交付项目的单域抗体亲和力达 $10^{-9} \sim 10^{-10}$ 或更高

ProSpeed™单 B 细胞抗体药发现服务

24 小时完成抗体筛选

单 B 细胞筛选平台 (Single B Cell Screening Platform), 也可以称为单 B 细胞克隆技术 (Single B Cell Cloning), 以微流控技术为基础, 直接对 B 细胞进行单细胞水平的分离、分析与筛选, 从而精准、高效的筛选出分泌目标抗体分子的 B 细胞, 再结合单细胞测序技术, 即可得到目标抗体序列。除了对免疫动物、作为起始材料进行筛选以外, 该技术也可以使用康复病人的 PBMC 作为起始材料, 或对全人转基因小鼠进行免疫, 筛选后直接获得全人抗体序列。

金斯瑞蓬勃生物引进了 Berkeley Lights 公司的 Beacon™ 单细胞光导系统 (基于 Micro-chamber 的 B 细胞筛选平台), 再加上在抗体药发现、细胞操作等方面的数十年丰富的经验以及完善的上下游平台, 可以给客户提供一站式的单 B 细胞分选服务, 为您的抗体药发现之旅保驾护航。

服务特色

高效: 3 个月 → 1 天

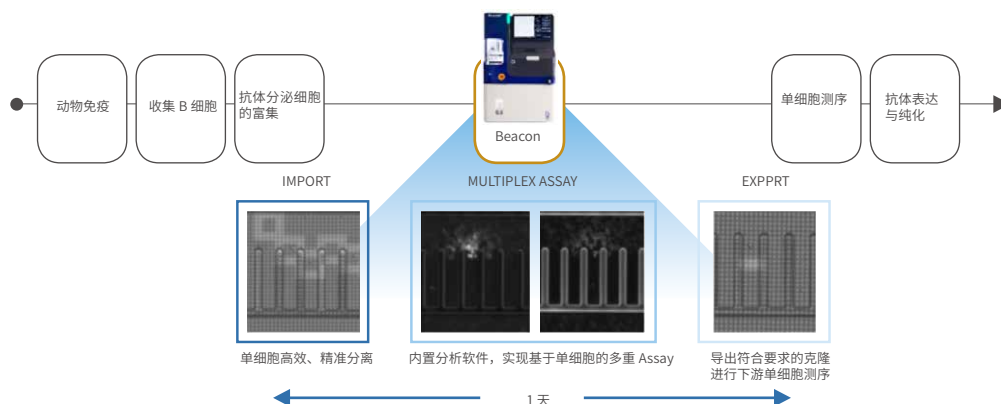
- 高通量: 11,000 & 14,000/ 芯片
- 高度自动化: 导入—筛选—导出, 全程自动化, 最大程度减少人为操作误差
- 最快 1 个月, 即可获得功能性抗体

多种检测

- 亲和力, 特异性, 功能性
- 兼容 Protein-based 和 Cell-based 检测

最大程度保证 B 细胞多样性

- 金斯瑞单 B 细胞分选平台 B 细胞保留率 (1/10-4/10)
- 较传统杂交瘤平台 (1/1000-1/2000) 提升 400 倍以上, 最大程度保证了多样性



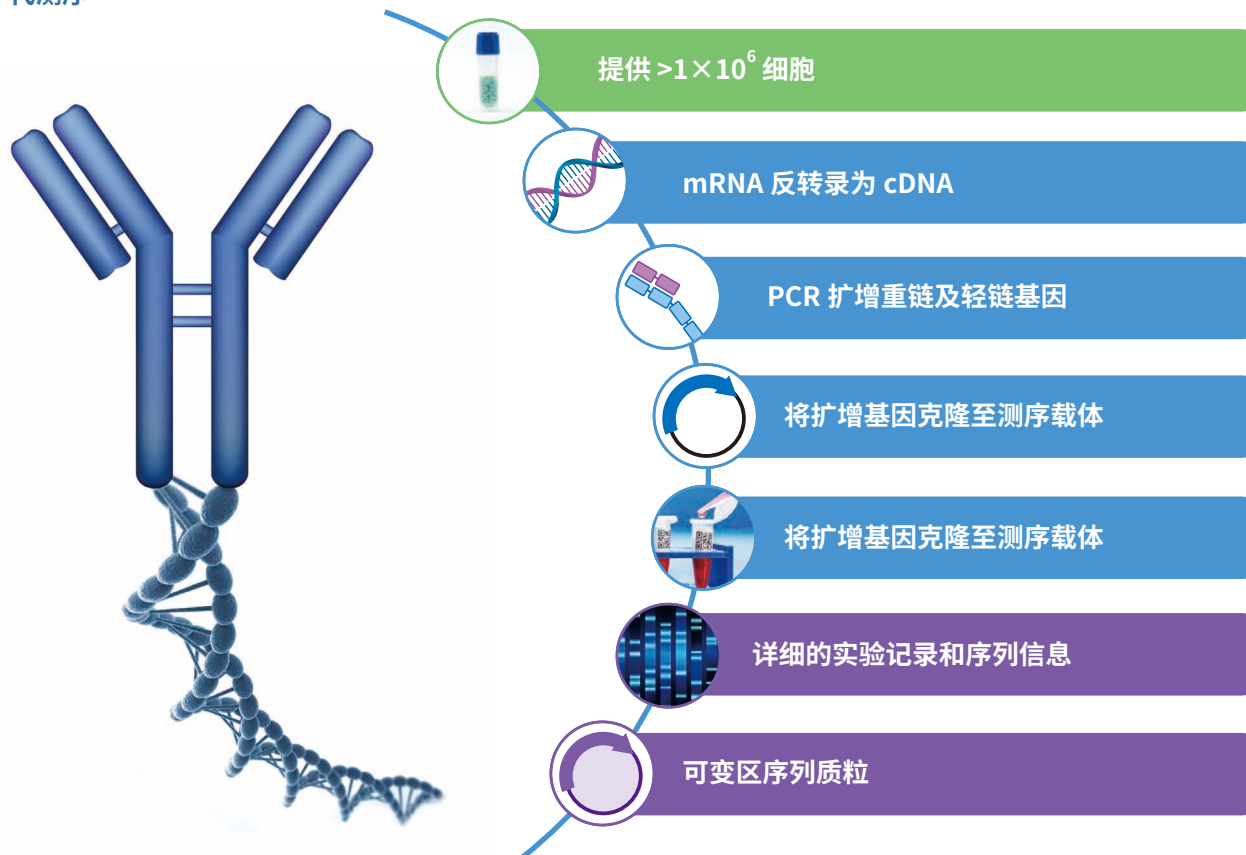
里程碑	服务内容	周期
材料准备	Protein labelling 蛋白标记, 细胞鉴定 (FACS)	
免疫	选项 1: 蛋白免疫 (常规动物模型) 选项 2: 蛋白免疫 (人源化小鼠)	选项 1/ 选项 2: 标准免疫 (8-12 周) 选项 1/ 选项 2: 快速免疫 (2 周) 选项 3: NA
基于 Beacon 的单 B 细胞分选	Protein based IgG, Protein based antigen binder, Protein based antigen blocker, Cell based antigen binder, cell based antigen blocker, and other functional screening assays	1 天
测序	对选定的单 B 细胞 (金斯瑞提供评价标准供参考) 进行单细胞 VH/VL 测序	1 周
重组抗体生产	少量抗体表达, 上清功能验证	1-2 周

抗体测序服务

我们丰富的操作经验，交付您独特的序列

金斯瑞蓬勃生物提供抗体可变区的一代测序和高通量测序服务，全面满足您的不同样品类型的抗体测序需求。

一代测序



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，如亲和力成熟、人源化、稳定细胞表达，及其它重组抗体技术。

高通量测序

服务流程

金斯瑞蓬勃生物提供抗体可变区的一代测序和高通量测序服务，全面满足您的不同样品类型的抗体测序需求。



服务特点

- 保证 100% 杂交瘤测序准确性
- 适用于单 B 细胞测序
- 已经过多种物种验证：人类、小鼠、大鼠、仓鼠、兔子、山羊、骆驼和羊驼
- 最快 1 周即可交付抗体序列
- 大量测序单价 ¥ 367/clone 起

抗体人源化服务

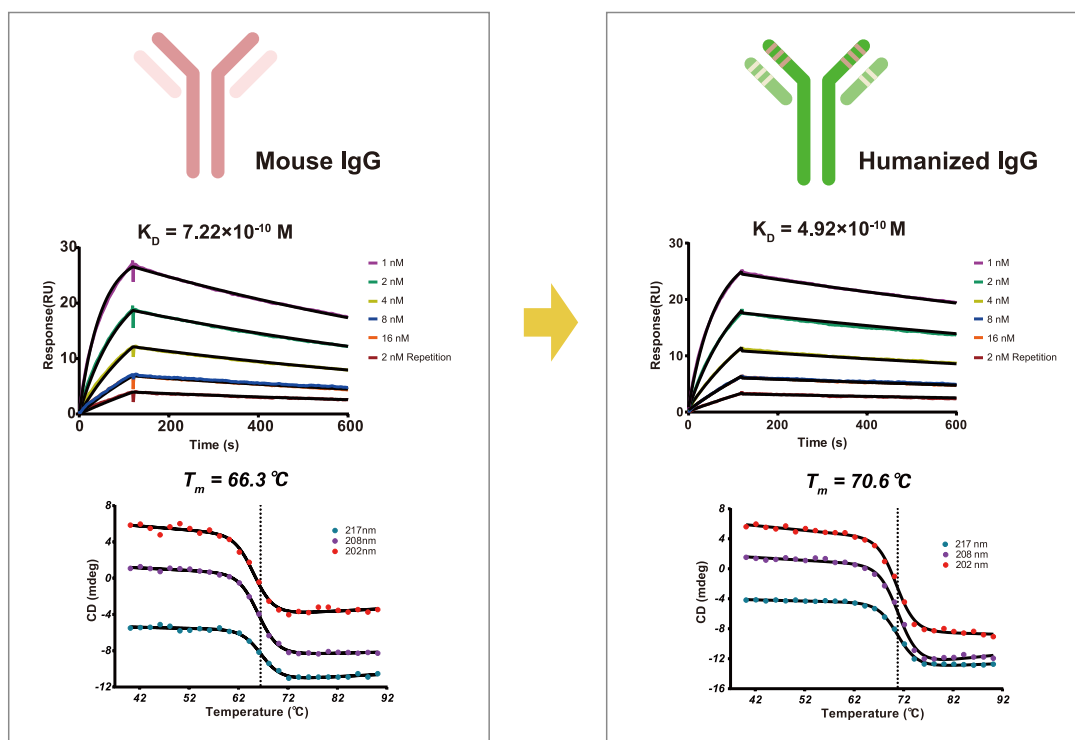
降低免疫原性风险，保持亲和力和特异性

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。金斯瑞蓬勃生物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和 FASEBA (Fast Screening for Expression level, Biophysical properties, and Affinities) 高通量筛选技术，可使您以最少的回复突变位点获得尽可能高质量、低免疫原性的人源化抗体。

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) 或基于 FASEBA 的高通量筛选

案例分析：保证人源化后亲和力不丢失



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 抗体及其序列 • 抗体纯化和亲和力测定	• 3 株纯化的人源化抗体及其序列 • 报告	8 周以内
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	• 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与嵌合抗体相当 • 报告	11 周以内

抗体亲和力成熟服务

亲和力提高 5-100 倍

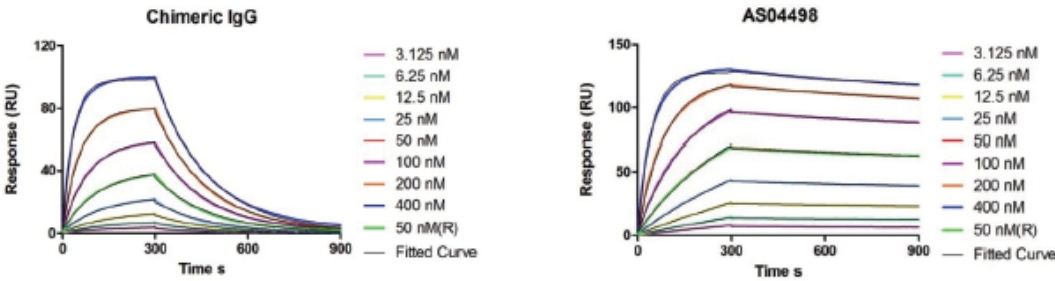
亲和力是抗体药物的一个关键参数，通常会影响抗体的功能和药效。一般而言，采用杂交瘤细胞技术生成的抗体或者人源化抗体已经具有相对较高的亲和力，但是这种亲和力可能并不足以满足治疗性抗体的需要。金斯瑞蓬勃生物提供的抗体亲和力成熟服务能够将抗体的亲和力提高到一个理想水平。

服务特色

- 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 氨基酸扫描 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	$k_a(1/Ms)$	$k_d(1/s)$	$k_o(M)$	Rmax (RU)	$\chi^2(RU^2)$	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

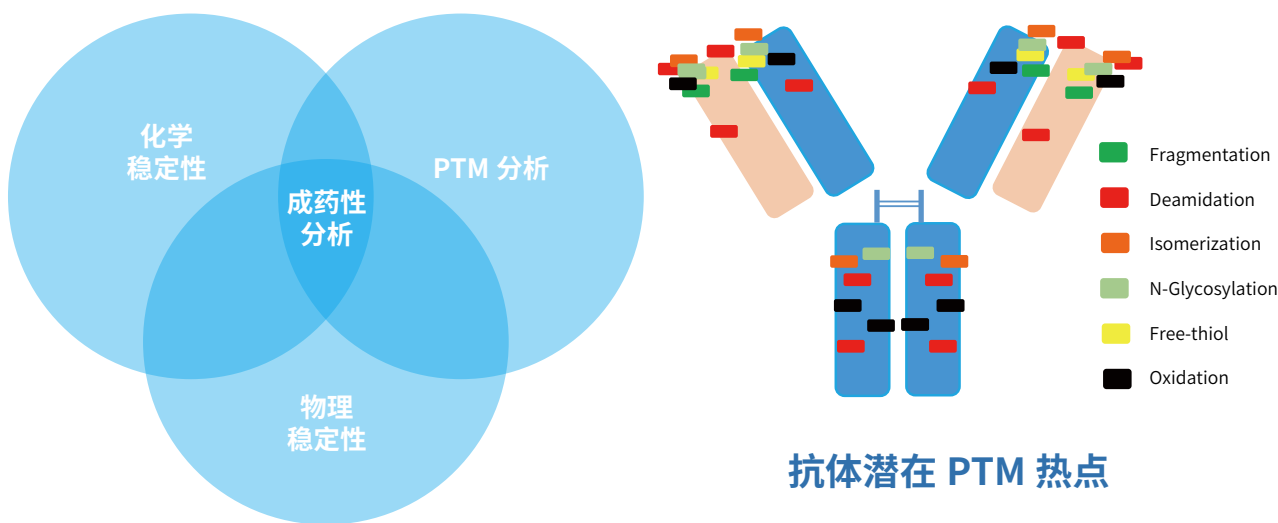


成药性分析服务

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。

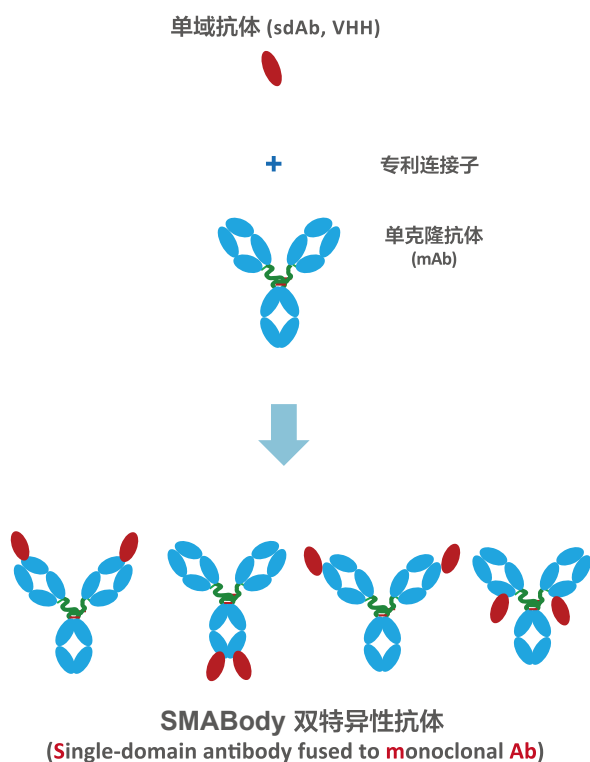
金斯瑞蓬勃生物利用生物信息学工具和一系列质量研究工具，包括 LC -MS、CE-SDS、SEC、SPR 等，为客户提供成药性分析服务，在抗体药发现阶段引入成药性概念，使抗体药发现与临床前开发无缝对接。



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'C 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	

SMABody 双特异性抗体服务

金斯瑞蓬勃生物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。

SMABody(单域抗体融合单抗)是金斯瑞蓬勃生物自主研发、自主专利的双特异性或多价抗体平台。基于“Keeping Natural”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，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

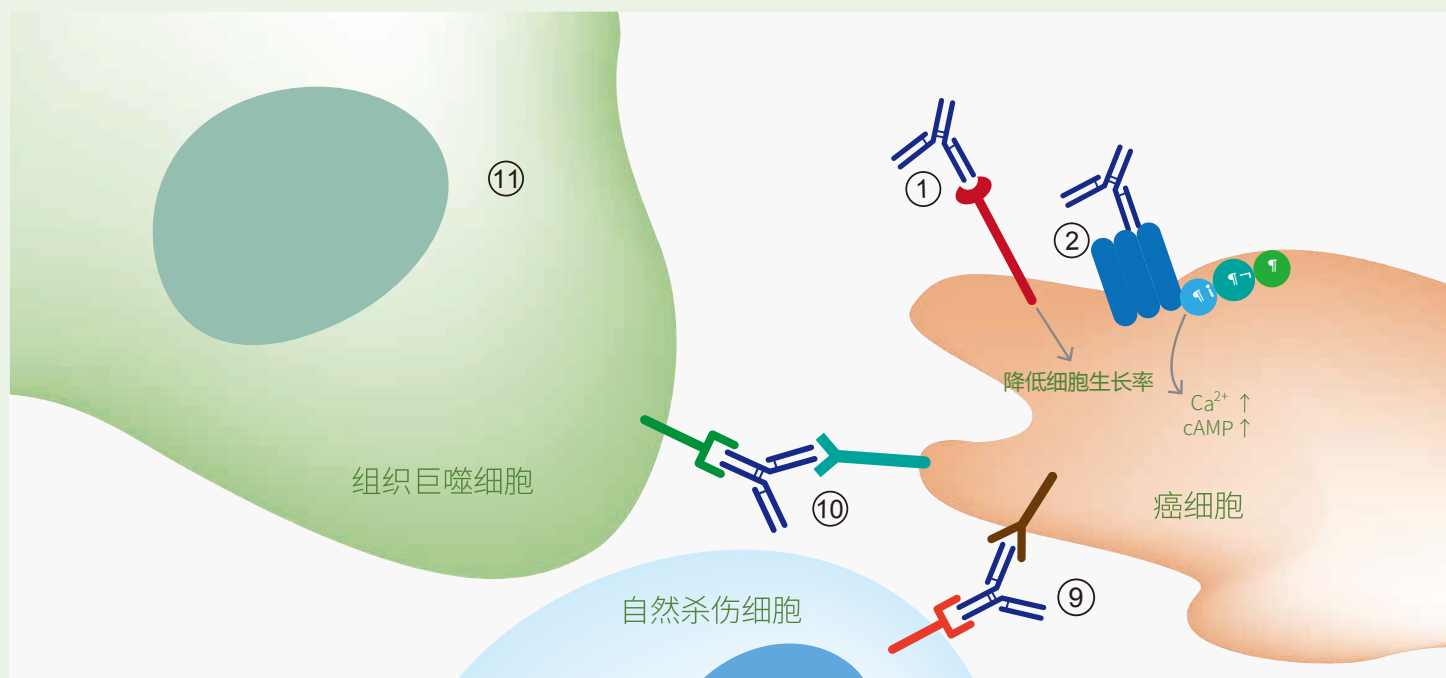
合作伙伴 *
可披露

ablbio
medicine for a better life

REMD
BIOTHERAPEUTICS

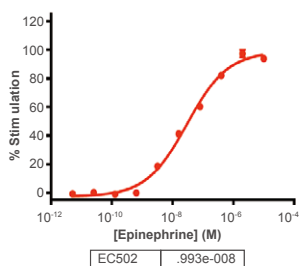
基于细胞的体外活性检测服务

抗体药物可以在人体内基于不同的分子机制来实现免疫治疗功效。在抗体药发现早期阶段，验证抗体药物的分子功能机制是抗体药物 CMC 开发的必要前提。金斯瑞蓬勃生物已经开发出了多种基于细胞的体外活性检测平台，可以满足来自学术界和工业界的抗体药发现需求。我们已经有针对超过 30 种热门癌症靶点以及九个 Fcγ 受体的体外活性检测方法。实验和文件管理标准可以完全满足新药申报要求。



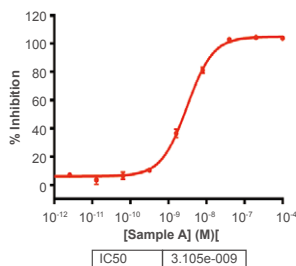
基于细胞的生物活性实验服务总览

Agonist Assay of Epinephrine on ADRA1BA



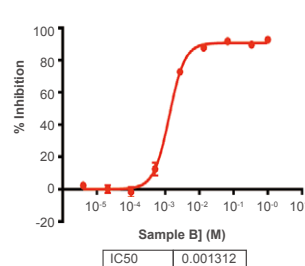
GPCR 激动实验

Antagonist Assay of Sample A on ADORA2AG



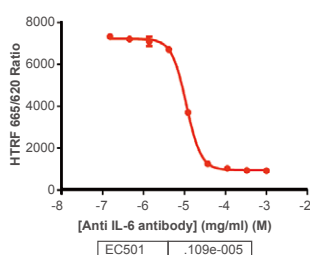
GPCR 拮抗实验

Growth Inhibition Assay of Sample B on Calu-1 cells



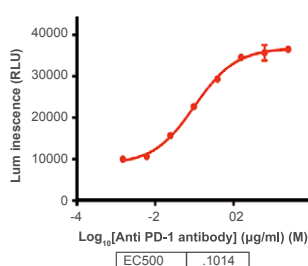
增殖抑制实验

Neutralization Assay of anti-IL-6 antibody on STAT3 phosphorylation in TF-1 cells



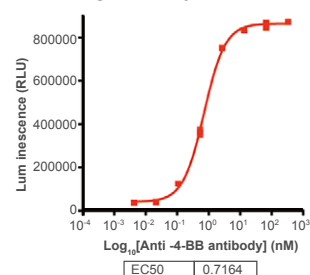
中和实验

PD-1/PD-L1 Blockade Assay of Anti-PD-1 antibody



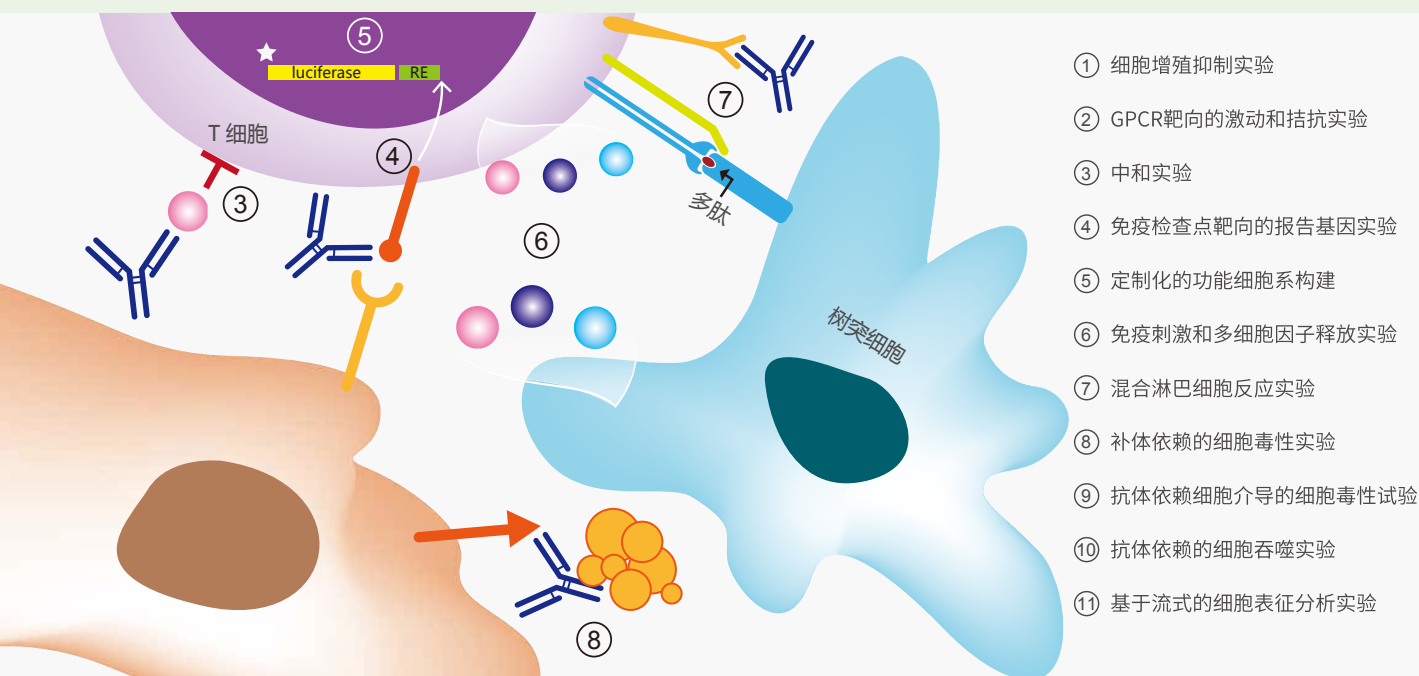
免疫检查点阻断报告基因实验

4-1BB Agonist Assay of Anti-4-1BB antibody

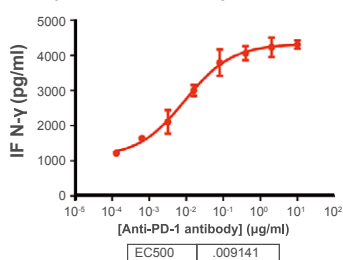


免疫检查点激动报告基因实验

基于细胞的体外活性检测服务

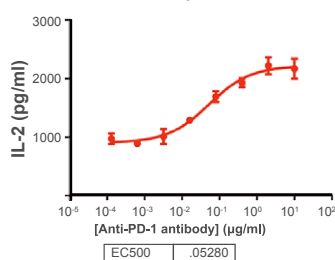


IFN- γ Release in MLR Assay of anti-PD-1 antibody



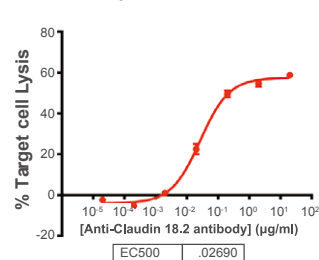
MLR 实验 IFN- γ 释放

IL-2 Release in MLR Assay of anti-PD-1 antibody



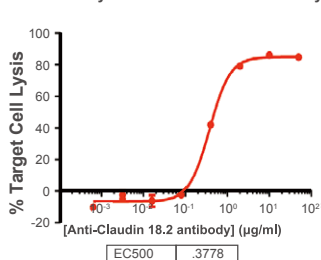
MLR 实验 IL-2 释放

ADCC Assay of anti-Claudin 18.2 antibody



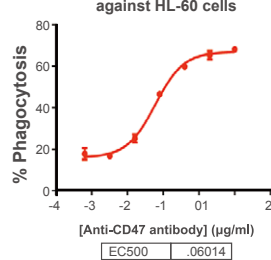
ADCC 实验

CDC Assay of anti-Claudin 18.2 antibody



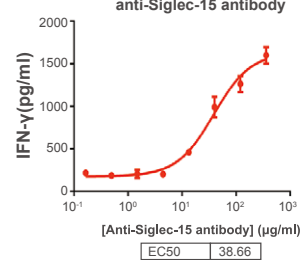
中和实验

Cellular Phagocytosis Assay of anti-CD47 antibody against HL-60 cells



免疫检查点阻断报告基因实验

IFN- γ Release from PBMC stimulation assay of anti-Siglec-15 antibody



免疫检查点激动报告基因实验

抗独特型抗体服务

从抗独特型抗体的发现到试剂盒开发的一站式服务

抗独特型抗体（Anti-idiotypic antibody）能够特异性结合待测抗体位于可变区的独特位（Idiotope）。在药物研发过程中，其可以特异性的鉴别体内的抗体药物，并区分血清等样品中天然产生的内源性抗体，是药代动力学（pharmacokinetic）研究的重要试剂。同时，由于抗独特型抗体与抗药物抗体（Anti-drug antibody, ADA）之间的相似性，又可以作为免疫原性（immunogenicity）研究的重要参照。

作为 IND 申报和临床试验中使用的关键试剂，抗独特型抗体批次间的质量变化会对后续 PK/ADA 检测的效果和准确性产生重大影响。尤其在长期的临床试验使用中，确保批次间的一致性至关重要。金斯瑞蓬勃生物在抗独特型抗体的生产和 PK/ADA 试剂盒开发的合规性方面进行了透彻的研究，可以满足 IND 申报和临床试验的合规性要求。

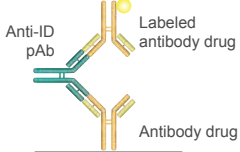
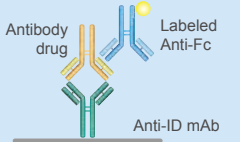
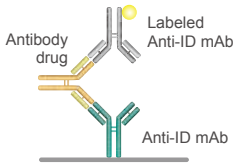
服务特色


应用保证型单抗
适用于免疫分析


快速多抗交付
最快 8 周，保量交付


免疫检查点激动报告基因实验
交付超过 400 个项目，成功率 >98%

抗独特型抗体服务内容

服务套餐	应用类型	起始材料	时间	交付
抗独特型多抗制备服务		≥ 45 mg 靶向抗体药 ≥ 30 mg 同型对照 / 人源 IgG	人源 IgG1: 8-12 周 其他类型: >13 周	小规模亲和纯化抗体 (可选) 亲和纯化的多克隆抗体 初始灵敏度分析报告 (可选) COA 报告
捕获酶联免疫分析的抗独特型单抗服务		≥ 2mg 靶向抗体药 (客户提供, 纯度 > 85%) 0.5mg 同型对照 / 人源 IgG (金斯瑞提供, 纯度 > 85%)	21-27 周	1-2mL 上清液 / 母克隆 5mL 上清液 / 终克隆 3-5 个杂交瘤细胞系 3-5 个纯化抗体, 2-5mg/ 抗体 初始灵敏度分析报告 (可选) COA 报告
夹心酶联免疫分析的抗独特型单抗服务		≥ 2mg 靶向抗体药 (客户提供, 纯度 > 85%) 0.5mg 同型对照 / 人源 IgG (金斯瑞提供, 纯度 > 85%)	21-29 周	1-2mL 上清液 / 亲本克隆 5mL 最终上清液 / 亚克隆 5-10 个杂交瘤细胞系 5-10 个纯化抗体, 2-5mg/ 抗体 抗体配对和初始灵敏度分析报告 (可选) COA 报告
PK ELISA 试剂盒开发服务	特异性的鉴别体内的抗体药物，并区分血清等样品中天然产生的内源性抗体	0.5mg 抗体药， ≥ 1mg 检测抗体 ≥ 1mg 捕获抗体	8-12 周	可行性分析报告 试剂盒开发的报告 0.5 mg 生物素或 HRP 标记的抗抗体 1mg 未标记的抗抗体； 10 个试剂盒以及说明书
ADA ELISA 试剂盒开发服务	作为免疫原性和中和抗体研究的重要参照	≥ 1mg 抗体药， ≥ 1mg 抗独特型抗体	8-12 周	可行性分析报告 试剂盒开发的报告 0.5 mg 生物素或 HRP 标记的抗抗体 10 个试剂盒以及说明书

抗独特型抗体的合规性要求

数据完整性：

纸质文档遵循 ALCOA 原则，
电子数据命名规则，访问控制，审计跟踪，
时间锁（软件不支持的采用日志及记录进行审计跟踪。）
数据备份（本地 & 异地）

记录：

良好的书写管理规范实验记录本记录；
受控表单及完整操作的实验批记录
完善的 COA 书写及管理规范
完整的审查批准流程

设施 & 仪器：

具备完整的实验室与洁净区的管理体系，
设备分级校验、检定及维护保养
账户权限管理

文件（标准管理规范）：

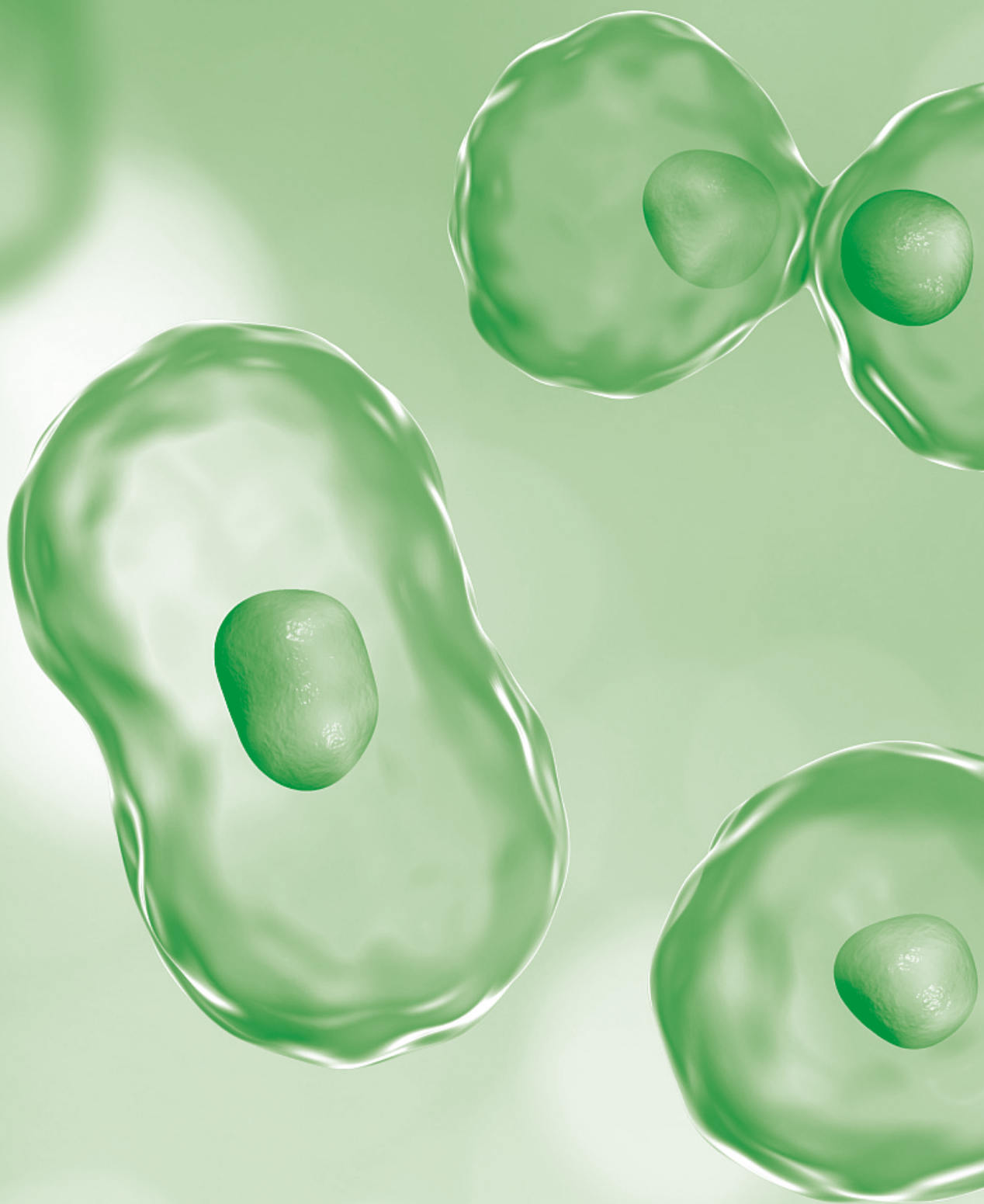
具有完善的系统管理文件：实验室管理、客户样品管理、试剂管理等。

设施：

持续的环境监测；预防性维护；AALAC 认证

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