

生物制品质控分析 检测服务

服务手册 2024年

秉持专注态度 成就专业品质

目 录

前言	01
01	
行业质控解决方案	02
02	
产品与阶段测试解决方案	03
03	
宿主细胞残留核酸检测	04
3.1 宿主细胞残留 DNA 检测	05
3.2 宿主细胞残留 DNA 片段分析检测	05
3.3 宿主细胞残留 RNA 检测	06
3.4 特定细胞或载体残留 DNA/RNA 检测技术开发	07
3.5 动物源细胞残留 DNA 检测	08
04	
宿主细胞残留蛋白检测	10
4.1 rHCP 检测	11
4.2 HCP 抗体覆盖率验证	11
4.3 HCP 抗体制备	13
4.4 平台型工艺特异型 HCP 试剂盒开发	14
05	
外源因子检测	16
5.1 支原体检测	17
5.2 USP 支原体培养法检测	18
5.3 分枝杆菌检测	19
5.4 无菌检测	20
5.5 内外源病毒检测	21
5.6 细菌内毒素检测	22
5.7 噬菌体检测	22
5.8 热原检测	23
06	
工艺过程用物料残留检测	25
6.1 非特异性核酸酶残留检测	26
6.2 猪源胰蛋白酶残留检测	26
6.3 牛血清白蛋白残留检测	27
6.4 抗生素残留检测	28
6.5 Protein A 残留检测	28
6.6 甘油含量检测	29
6.7 定制化杂质检测试剂盒	29

07		
工艺相关复制型病毒检测	31	
08		
细胞表征	33	
8.1 逆转录酶活检测	34	
8.2 细胞种属鉴别检测	34	
8.3 端粒酶活检测	35	
09		
遗传稳定性检测	36	
9.1 CAR / TCR 基因拷贝数检测	37	
9.2 外源基因拷贝数检测	37	
9.3 遗传稳定性检测	38	
10		
技术平台	39	
10.1 IMBS 平台	40	
10.2 LC-MS 平台	40	
10.3 数字 PCR 平台	41	
10.4 NGS 平台	42	
11		
实验能力培训	44	
12		
其他杂质检测	46	
12.1 总蛋白检测	47	
12.2 糖类杂质检测	47	

生物制品质量控制涵盖不同阶段的纯度、药效和鉴定测试。基本产品检测包括无菌、内毒素、外源因子、剂量、潜在有害杂质和纯度。湖州申科生物技术股份有限公司（简称“湖州申科”）作为生物制品质控分析检测的供应商，为各细分生物药领域和产品类型提供从研究到商业化的质量控制检测服务。

湖州申科的一系列 QC 检测服务横跨整个药物开发和生产过程：从原料生物安全检测、过程检测到批量放行检测，可以检测分析来自动物、细菌、酵母或植物细胞的各种生物产品、试剂的原材料和过程控制样品，以及用于治疗或预防为目的的生物药物，如蛋白质、mRNA 和 DNA。

湖州申科检测平台包括：

- ① **基因组学检测：**利用高通量测序技术（NGS）对生物制品中的 DNA 进行全面测序和生信分析，以发现可能的的外源风险因子、外源 DNA，以及对靶序列的表征。
- ② **蛋白质组学检测：**利用质谱（LC-MS）等方法对生物制品中的蛋白质进行分析，以表征靶蛋白或外源蛋白。
- ③ **生化免疫检测：**使用生化酶促反应，抗体或免疫反应分析等方法检测生物产品中的特定成分，以检测可能存在的外源蛋白、工艺蛋白或其他物质的残留。
- ④ **生物检测：**利用传统培养法或聚合酶链式（PCR）反应等方法检测外源 DNA，或分离、鉴定生物制品中的微生物，以识别潜在的外源风险因子。

湖州申科建立了完善的检测流程，实验室设备齐全，环境及质量体系参照 GMP 规定，技术人员经过严格的培训和认证，确保每一步检测过程都遵循 ISO13485 质量管理体系标准操作程序。根据检测及验证结果出具报告，可用于项目申报、审批、工艺优化等内容，保证产品的质量和安全性，满足中国、美国、欧盟、日本等地的药品申报注册要求。

01

行业质控解决方案

湖州申科为生物制药行业各领域提供 QC 测试解决方案，包括：



成功开发高质量的细胞和基因治疗产品等生物制品取决于包括产品质量属性在内的许多因素。基本检测包括无菌性、内毒素、污染病毒、剂量、潜在不安全杂质和药物鉴定；产品质量标准需要各种测试，如药效、纯度。监管要求产品不含外来因子、杂质和工艺杂物。

湖州申科提供以下服务：

- 宿主细胞残留核酸检测（第 4 页）
- 宿主细胞残留蛋白检测（第 10 页）
- 外源因子检测（第 16 页）
- 工艺过程用物料残留检测（第 25 页）
- 工艺相关复制型病毒检测（第 31 页）
- 细胞表征（第 33 页）
- 遗传稳定性检测（第 36 页）
- 实验能力培训（第 44 页）
- 总蛋白检测（第 47 页）
- 糖类杂质检测（第 47 页）

02

产品与阶段测试解决方案

湖州申科提供一系列涵盖整个药物开发和生产过程的质控测试服务：从原料生物安全测试、过程测试和控制到批量放行检测，包括纯度、安全性和特性。检测服务包括无菌、内毒素、外源病毒、支原体检测、杂质残留检测（如残留 DNA、残留蛋白等）、工艺或产品相关的杂质残留检测（如 Protein A、卡那霉素、RNA 等），也包括质粒、mRNA、细胞库、病毒种子库和细菌库检测服务。我们还为生物安全测试提供参考材料。

产品与阶段测试包括：

- mRNA
- 质粒
- 生物安全检测
- 对照 / 标准品
- 起始材料测试
 - a. 细胞库组建
 - b. 毒种
 - c. 菌种
- 过程样品测试
- 原材料测试
- 放行检测

03

宿主细胞 残留核酸检测

在重组蛋白、抗体、疫苗和抗生素等各类生物制品的生产纯化过程中，宿主细胞核酸残留会对生物制品的质量产生影响，所以对宿主细胞核酸残留的检测尤为重要。同时根据相关法规要求，生物制品的宿主细胞核酸残留检测要符合相应的要求后才能上市。

湖州申科提供各类宿主细胞残留核酸检测技术服务，主要有以下几类：宿主细胞残留 DNA 检测（HCD）、宿主细胞残留 RNA 检测（HCR）、宿主细胞残留 DNA 片段分析、动物源细胞残留 DNA 检测以及特定细胞或载体 DNA/RNA 检测等技术服务。

3.1 宿主细胞残留 DNA 检测

在生产生物制剂的过程中，使用宿主细胞培养表达药物时会产生宿主细胞核 DNA。若这些 DNA 残留没有被完全去除，可能会对生物制剂的质量和纯度产生负面影响，甚至可能对人体健康造成伤害。

HCD 检测平台

• qPCR法

HCD检测通过专业的样品前处理和 qPCR 检测方法，能够高通量、高灵敏度、高效率和高准确性地检测出宿主细胞 DNA在生物制剂中的残留水平。

• PicoGreen法

根据《中国药典》中所提及的 PicoGreen 荧光染料法，利用 DNA 与 PicoGreen 染料结合后荧光强度增加，通过检测荧光强度来确定样品中 DNA 含量。



技术服务

▶ 样品适用性验证服务

针对样品进行适用性验证，搭配试剂盒全面性能验证报告，确保检测结果的准确性与可信度。

1. 精密度（重复性、中间精密度）验证
2. 样品回收率（准确性）验证

▶ 定制化 HCD 分析方法的全面性能验证服务

针对客户样品进行全面性能验证：线性范围、准确性、精密度、专属性和耐用性验证，符合药典要求，提供完整验证报告。

▶ 样品检测服务

1. 样品提取（磁珠法）：采用配套设备自动化提取，满足高通量要求、确保提取效率；
2. 残留 DNA 检测：包括 CHO、E.coli、Vero、酵母、小鼠细胞、人源细胞、MDCK、昆虫细胞 & 杆状病毒等；
3. 提供样品中 DNA 残留量数据和样品回收率数据。

3.2 宿主细胞残留 DNA 片段分析检测

生物制品中的残留 DNA 片段越大，可编码性就越强，潜在风险也越高，目前法规规定 DNA 片段应控制在 200bp 以下，但是对残留 DNA 片段大小不同的分布数据也越来越受各国监管部门的重视。HCD 片段分析可以测定 HCD 片段的大小分布情况，通过控制和监测 HCD 的水平来确保生物制品的质量和安全性，达到相关法规的要求。

HCD 片段分析检测平台

• qPCR法

采用荧光 qPCR分析宿主细胞残留 DNA 片段大小分布，片段分布区间设计原则为包括但不限于 <100bp、100-200bp、200-500bp、>500bp。通过专业的样品前处理和 qPCR检测方法，能够高灵敏度、高效率、高通量和高准确性地检测出 DNA残留水平和基因片段大小分布。

• CE (毛细管电泳)法

CE利用电场作用将 DNA 分子在毛细管中进行分离与定量，适合检测较小的 DNA 片段或者是含有 PCR抑制物的样品。

技术服务

▶ 样品适用性验证服务

针对样品进行适用性验证，搭配试剂盒全面性能验证报告，确保检测结果的准确性与可信度。

1. 精密度（重复性、中间精密度）验证
2. 样品回收率（准确性）验证

▶ 定制化 HCD 片段分析方法的全面性能验证服务

针对客户样品进行全面性能验证：线性范围、准确性、精密度、专属性和耐用性验证，符合药典要求，提供完整验证报告。

▶ 样品检测服务

1. 样品提取（磁珠法）：采用配套设备自动化提取，满足高通量要求、确保提取效率；
2. 残留 DNA 检测：包括 CHO、E.coli、Vero、酵母、小鼠细胞、人源细胞、MDCK、昆虫细胞 & 杆状病毒等；
3. 提供样品中 DNA 残留量数据和样品回收率数据。

3.3 宿主细胞残留 RNA 检测

生物制品在生产工艺中的人源细胞系及质粒制备菌株所残留 RNA 会对产品的纯度、品质 and 安全性等产生一定的负面影响，因此被建议需评估此类产品中宿主细胞来源的 RNA 残留量，以确保产品质量。

HCR 检测平台

HCR 检测采用 RT-qPCR 检测技术，其中包括四步骤：

- ①总 RNA 提取；② RNA 逆转录成 cDNA；③实时荧光定量 PCR 实验进行扩增；④数据分析。

技术服务

▶ 样品适用性验证服务

针对样品进行适用性验证，搭配试剂盒全面性能验证报告，确保检测结果的准确性与可信度。

1. 精密度（重复性、中间精密度）验证
2. 样品回收率（准确性）验证

▶ 样品检测服务

1. 样品提取（磁珠法）：采用配套设备自动化提取，满足高通量要求、确保提取效率；
2. 残留 RNA 检测：293T、E.coli 等；
3. 提供样品中 RNA 残留量数据和样品回收率数据。

3.4 特定细胞或载体残留 DNA/RNA 检测技术开发

疫苗制品、细胞治疗、基因治疗、重组蛋白与抗体药物、生物工程类小分子药物、生物源医疗器械等领域在各自生产生物工程药物的过程中，都有检测 DNA/RNA 残留量的需求。湖州申科深耕生物制品质量控制领域，拥有全面的技术平台，包括：qPCR、PicoGreen、RT-qPCR、dPCR 和 CE 等，这些技术平台可以在不同的层面上完成核酸的相关检测，如单个基因、基因片段分析、全基因组和转录组水平。面对客户产品被特殊要求或使用少见特定细胞或载体的残留 DNA/RNA 检测，我们将选择最合适的技术平台，完成检测技术开发。

HCD/HCR 检测平台

• qPCR法

HCD检测通过专业的样品前处理和 qPCR检测方法，能够高通量、高灵敏度、高效率和高准确性地检测出宿主细胞 DNA在生物制剂中的残留水平。

• RT-qPCR (逆转录定量 PCR)

HCR检测采用 RT-qPCR检测技术，其中包括四步骤：①总 RNA 提取；②RNA逆转录成 cDNA；③实时荧光定量 PCR实验进行扩增；④数据分析。

• dPCR (数字 PCR)

基于dPCR的特性，可以弥补qPCR技术不足之处：
①样品中目标 DNA/RNA 的浓度非常低；②更高的特异性；③更高的准确性与可重复性；④更广的检测范围。

• PicoGreen法

根据《中国药典》中所提及的 PicoGreen荧光染料法，利用 DNA与 PicoGreen染料结合后荧光强度增加，通过检测荧光强度来确定样品中的 DNA含量。

• CE (毛细管电泳)

CE利用电场作用将 DNA 分子在毛细管中进行分离与定量，适合检测较小的 DNA 片段或者是含有 PCR抑制物的样品。

技术服务

▶ 定制化检测方法的全面性能验证服务

针对客户样品进行全面性能验证：线性范围、准确性、精密度、专属性和耐用性验证，符合药典要求，提供完整的验证报告。

▶ 样品适用性验证服务

针对样品进行适用性验证，搭配试剂盒全面性能验证报告，确保检测结果的准确性与可信度。

1. 精密度（重复性、中间精密度）验证
2. 样品回收率（准确性）验证

▶ 样品检测服务

对特定样品进行对应的技术服务：HCD 残留、HCD 片段分析、HCR 残留等。

▶ 方法可比性检测服务

在同一体系下执行不同检测平台的可比性实验，帮助客户评估实验方法的准确性、可靠性和精确性，并提高数据的质量和可信度。

3.5 动物源细胞残留 DNA 检测

在医疗器械制造过程中，使用动物源材料（如牛、猪等）制成的医疗器械可能会残留这些动物的 DNA。若其未被有效去除，可能会引起增加感染和过敏反应等风险。因此，检测医疗器械中的动物源细胞残留 DNA 是非常重要的，以确保医疗器械的安全性和可靠性。

HCD 检测平台

• qPCR法

HCD检测通过专业的样品前处理和 qPCR 检测方法，能够高通量、高灵敏度、高效率和高准确性地检测出宿主细胞 DNA在生物制剂中的残留水平。

• PicoGreen法

根据《中国药典》中所提及的 PicoGreen荧光染料法，利用 DNA 与 PicoGreen 染料结合后荧光强度增加，通过检测荧光强度来确定样品中 DNA含量。

技术服务

▶ 样品适用性验证服务

针对样品进行适用性验证，搭配试剂盒全面性能验证报告，确保检测结果的准确性与可信度。

1. 精密度（重复性、中间精密度）验证
2. 样品回收率（准确性）验证

▶ **定制化动物源细胞残留 DNA 分析方法的全面性能验证服务**

针对客户样品进行全面性能验证：线性范围、准确性、精密度、专属性和耐用性验证，符合药典要求，提供完整的验证报告。

▶ **样品检测服务**

对特定样品进行对应的技术服务：HCD 残留、HCD 片段分析等。

法规依据

1. 《中国药典》2020 版：第 3 部 - 3407 《外源性 DNA 残留量测定法》
2. 《欧洲药典》10.0: 2.6.21 《生物制品残留 DNA》
3. 《欧洲药典》10.0: 2.6.27 《生物制品》（Biologicals）
4. 《中国药典》2020 版：《中国医药行业标准 YY/T0606.25-2014》- 组织工程医疗产品 - 《第 25 部分：动物源性生物材料 DNA 残留量测定法：荧光染色法》
5. FDA（2010）：《Guidance for Industry: Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Materials Used in the Production of Viral Vaccines for Infectious Disease Indications》
6. ICH（1997）：《Q5D: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products》
7. CDE（2022）：《体内基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》
8. FDA（2020）：《Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) Guidance for Industry》
9. CDE（2018）：《细胞治疗产品申请临床试验药学研究和申报资料的考虑要点》
10. CFDA（2017）：《动物源性医疗器械注册技术审查指导原则》
11. EU（2017）：《欧盟医疗器械法规 MDR》

04

宿主细胞 残留蛋白检测

生物药物包括单抗、重组蛋白、病毒载体等，通常都是通过细胞表达产生，经过纯化、除菌过滤、制剂工艺后获得，而宿主细胞蛋白（HCPs）源自于生物制品生产所用的工程细胞。HCPs 残留可能会影响产品质量、功效和安全性。在其开发过程中对 HCPs 的鉴别、定量、定性和控制以及去除是非常重要的，因此 HCPs 监测是生物药物生产过程中的关键质量属性（CQA），各国药典和药品监管法规对生物制品 HCPs 都作出了明确规定。

湖州申科建立了多种 HCP 检测分析技术平台；并结合生产工艺的特异性，开发了适用于大肠杆菌表达菌（BL21）生产工艺、克隆菌碱裂法提取质粒工艺的 E.coli HCP 检测试剂盒和 CHO 细胞等 HCP 检测试剂盒，并且持续开发新的宿主细胞蛋白检测试剂盒，用于监测生产过程中的 HCP 残留，以便进行工艺优化和产品放行。

4.1 rHCP 检测

宿主细胞蛋白（HCPs）源自生物制品生产所用的工程细胞，HCPs残留可能会影响产品质量、功效和安全性，通过工艺纯化使得终产品中的工艺杂质蛋白残留量尽可能低，以确保产品质量。

rHCP 检测平台

- **ELISA法**

利用 ELISA 方法分析宿主细胞蛋白总量，严格把控 CV 差异和回收率结果，保证实验结果真实性，具有灵敏度高、特异性强等特点。

技术服务

- ▶ **样品检测服务**

1. 残留 HCP 检测：包括 CHO、E.coli 表达菌、E.coli 克隆菌碱裂以及其他宿主细胞蛋白。
2. 提供样品中蛋白残留量数据和样品回收率数据。

- ▶ **样品适用性验证服务**

针对样品进行适用性验证，搭配试剂盒全面性能验证报告，确保检测结果的准确性和可信度。

1. 基质定量下限验证
2. 样品最低稀释度验证
3. 样品准确性验证
4. 样品精密度（重复性、中间精密度）验证

4.2 HCP 抗体覆盖率验证

夹心法 ELISA 检测试剂盒是检测 HCP 残留的金标准。然而，这种方法高度依赖于试剂盒中抗 HCP 抗体对于总宿主细胞蛋白的覆盖率。若 ELISA 检测中使用的抗体覆盖率不足，可能在最终产品中漏检某些残留的 HCP，进而可能在用药患者中引起免疫反应和其他药物安全性问题。

HCP 抗体覆盖率平台

- **IMBS-2D**

湖州申科自主开发的方法，通过偶联在磁珠上的 HCP多克隆抗体亲和捕获样品中 HCPs，结合 2D 电泳来验证 HCP 多克隆抗体覆盖率，该方法更贴近 ELISA检测条件。

- **2D-WB**

一种经典的验证 HCP 抗体覆盖率的分析方法，利用特定抗体能够识别和结合 HCP在复杂混合物中的存在与表达水平。

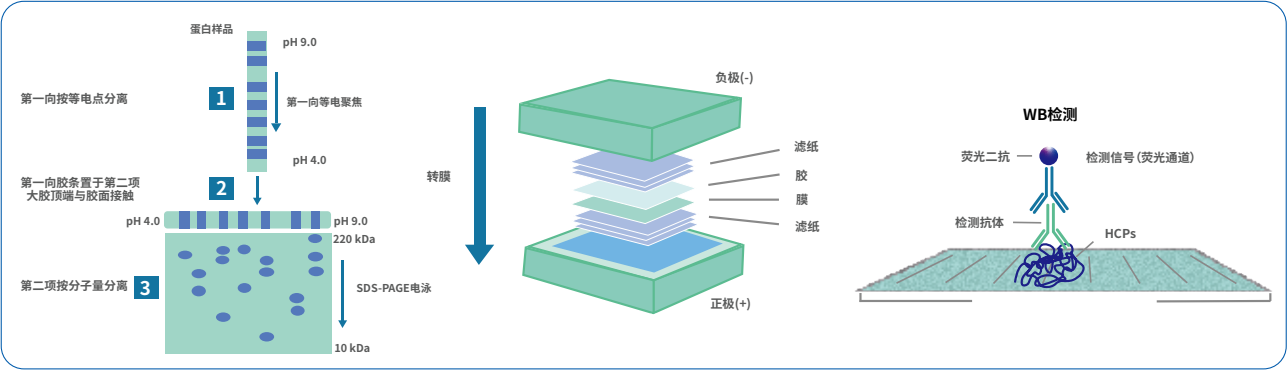
- **IMBS/LC-MS**

通过偶联在磁珠上的 HCP 多克隆抗体亲和捕获样品中 HCPs，结合高分辨质谱对 HCPs 蛋白进行鉴定，可以数字化分析覆盖率，并且可以获得更多 HCPs蛋白的身份信息。

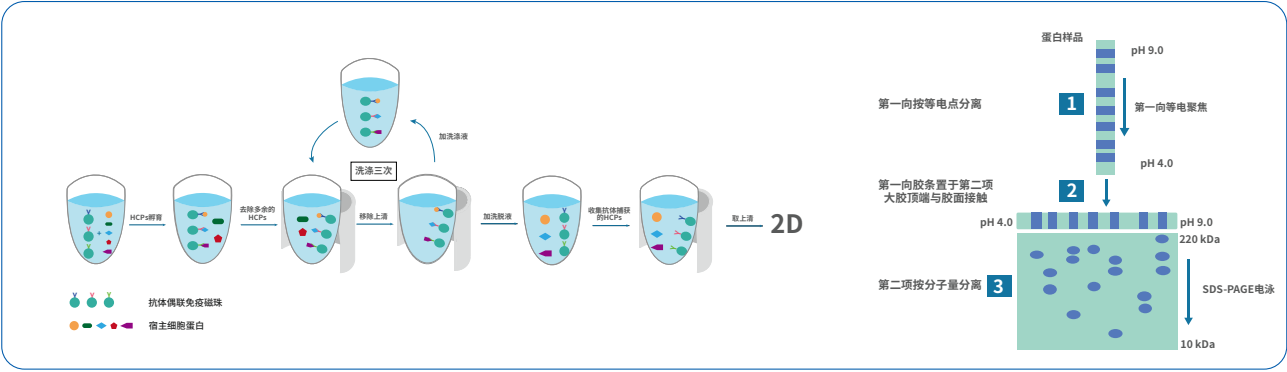
技术服务

HCP 抗体覆盖率服务

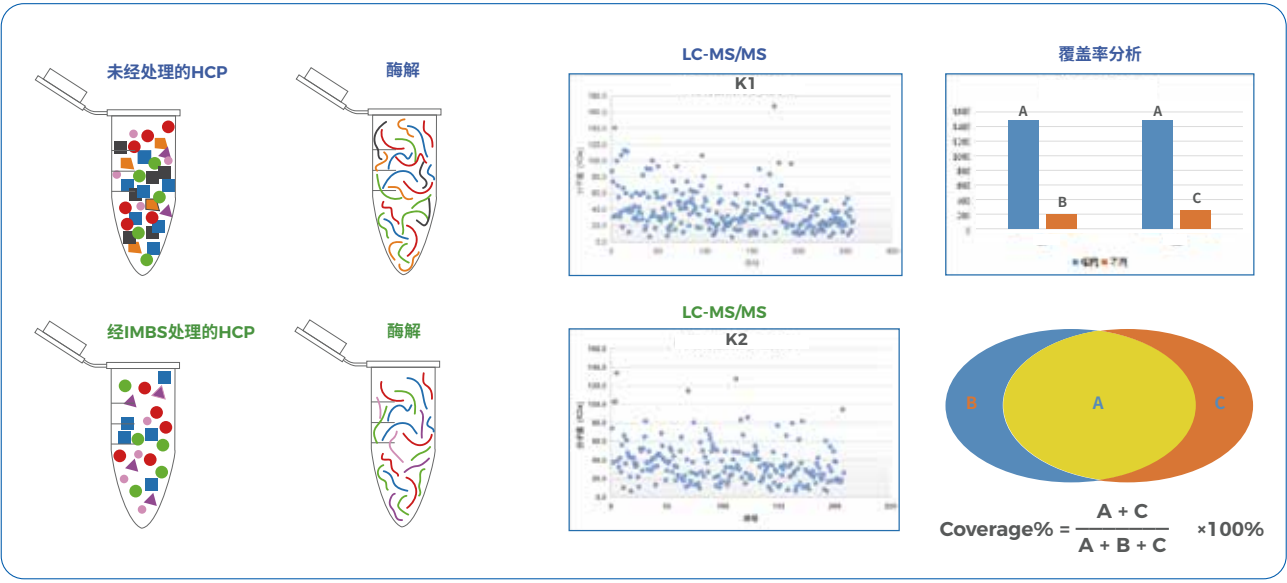
针对 CHO、E.coli、Vero、汉逊酵母等 HCP 样品，提供评估抗体覆盖率的方法有 2D-WB、IMBS-2D 和 IMBS/LC-MS 法，实验过程中均有湖州申科自主研发的质控对实验有效性进行评估。



2D-Western Blot HCPs 多抗覆盖率分析



IMBS-2D HCPs 多抗覆盖率分析



IMBS-LC/MS HCPs 多抗覆盖率分析

4.3 HCP 抗体制备

湖州申科拥有完善的 HCP 多克隆抗体制备流程，为客户提供高质量 HCP 抗体。我们致力于深度分析 HCP 抗原，针对不同宿主类型 HCP 样品建立个性化的样品分析和免疫方案、流程；拥有标准化管理实验动物饲养基地，对抗体质量进行持续性检测；针对抗体验证和纯化，建立了抗体纯化平台以及性能表征技术平台（抗体覆盖率和效价检测技术平台）。

HCP 抗体定制化平台

- 通过 LC-MS 法或 2D 电泳法进行免疫原分析和筛选；
- 针对不同的抗原，定制免疫路径和策略；
- 全流程精准的抗体表征监测高质量抗体的制备；
- 多模式标准化抗体制备平台确保高效价、高覆盖率抗体。

技术服务

▶ HCP 抗体定制服务

1. HCP 免疫原分析：LC-MS 法 / 2D 电泳法抗原分析
2. 免疫方式：HCP 抗原全免、高分子量抗原免疫、低分子量抗原免疫
3. 血清质量监测：抗体覆盖情况、抗体效价
4. 抗体制备：ProteinG 纯化 / 亲和纯化
5. 抗体表征：抗体纯度、浓度、效价、抗体覆盖率验证



抗体制备服务流程

4.4 平台型工艺特异型 HCP 试剂盒开发

在工艺开发中，通常会建立通用或专属的 HCP ELISA 试剂盒，早期可采用商业化的试剂盒；一旦生物制药用于临床 III 期研究，通常需要采用专属试剂盒，即产品（即工艺）型或平台型试剂盒，需单独纯化 HCP 蛋白，免疫筛选抗体。

平台型工艺特异型 HCP 试剂盒开发平台

▶ HCP 抗原分析制备平台

1. 通过 LC-MS 法或 2D 电泳法进行 HCP 抗原深度研究和筛选，确保免疫抗原的全面性和代表性；
2. 通过 HCP 抗原的确定建立 HCP 校准品，确保试剂盒检测结果的可靠性和 HCP 校准品的可溯源性。

▶ 抗体分析制备平台

1. 针对不同的抗原定制免疫路径和策略，全流程精准的抗体表征监测高质量抗体的制备；
2. 多模式标准化抗体制备平台确保了高效价、高覆盖率的抗体。

▶ 试剂盒开发平台

1. 遵循 ISO13485 质量体系，进行 ELISA 试剂盒工艺开发和生产；
2. 按照中国药典、ICH 等标准进行完整的方法学验证，符合法规和申报注册。

技术服务

湖州申科建立了高效的 HCP 抗原、抗体分析制备平台，可提供定制化工艺或平台特异型的 HCP 参考品和高效抗体，确保高质量的 HCP ELISA 检测试剂盒的开发和稳定供应。

- LC-MS 法、2D 电泳法 HCP 抗原分析
- HCP 抗原制备、表征和稳定性研究
- HCP 抗体的制备、表征（包括抗体覆盖率验证）
- ELISA 试剂盒检测体系开发和生产
- ELISA 试剂盒性能验证



HCP ELISA 开发一般流程

法规依据

1. 《美国药典》：1132 《Residual Host Cell Protein Measurement in Biopharmaceuticals》
2. 《欧洲药典》10.0：2.6.34 《Host-cell protein assays》
3. 《中国药典》2020 版：9012 生物样品定量分析方法验证指导原则
4. FDA（2018）：《Bioanalytical Method Validation, Guidance for Industry》
5. ICH（2019）：《Bioanalytical method validation》M10, draft version
6. CMDE（2009）：《体外诊断试剂分析性能评估系列指导原则（征求意见稿）》

限量标准：

1. 《美国药典》推荐值：终产品的 HCP 水平 1-100 ng/mg
2. 《中国药典》各论：
 - E.coli 菌体 HCP 应不高于蛋白质总量的 0.10% (1000 ng/mg)
 - CHO 细胞 HCP 应不高于蛋白质总量的 0.05% (500 ng/mg)
 - 假单胞菌 HCP 应不高于蛋白质总量的 0.02% (200 ng/mg)

05

外源因子检测

生物制品中的外源风险因子检测是指对生产过程中可能污染生物制品的细菌、病毒、真菌、寄生虫等微生物进行检测。方法包括但不限于：

- **基因组学检测：**利用高通量测序技术，对生物制品中的 DNA 进行全面测序，并比对数据库，以发现可能存在的病原体或其他外源性 DNA。
- **蛋白质组学检测：**利用质谱技术等方法，对生物制品中的蛋白质进行分析，以发现可能存在的外源蛋白质。
- **免疫学检测：**利用抗体或免疫反应分析等方法，对生物制品中的特定成分进行检测，以发现可能存在的外源细菌、病毒或其他有害物质。
- **生物学检测：**利用培养、PCR 等方法，对生物制品中的微生物进行分离和鉴定，以发现可能存在的病原体。

5.1 支原体检测

《中国药典》2020版 3301支原体检查法规定了：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）。病毒类疫苗的病毒收获液、原液采用培养法检查支原体，必要时，亦可采用指示细胞培养法筛选培养基。也可采用经国家药品检定机构认可的其他方法。

支原体检测平台

• qPCR 法：支原体 qPCR 检测试剂盒

MycoSHENTEK® 支原体检测符合 EP 2.6.7 中对于支原体验证的所有要求，其检测灵敏度、特异性、耐用性皆按照药典要求进行完整方法性能验证，可以替代培养法和指示细胞培养法。

• 支原体培养法

每支培养基接种供试品 0.5mL-1.0mL，于特定环境下培养 28 天后观察培养基的变化，与阴阳性对照培养基作比较。根据《中国药典》的具体规定方法进行。

• 指示法

将供试品接于指示细胞（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。如供试品污染支原体，在荧光显微镜下可见附在细胞表面的支原体 DNA 着色。

技术服务

▶ 样品检测服务

- 支原体培养基灵敏度检查（变色单位试验法）
- 支原体培养法
- 支原体指示细胞培养法
- 支原体 qPCR 法

▶ 样品适用性验证服务

- 支原体培养法样品适用性验证
- 支原体指示细胞培养法样品适用性验证

▶ 支原体 qPCR 法方法学验证服务

- 检测限（至少三种菌株的测试）
- 专属性（样品干扰，参见微生物干扰）
- 耐用性（检测体系的干扰）
- 可比性（与传统药典法进行比对）

▶ 试剂盒全面验证报告

5.2 USP 支原体培养法检测

<USP> 63 MYCOPLASMA TESTS (CULTURE METHOD培养法):支原体检测是一个必要的质量控制要求，以确保可靠的生物技术产品和用于生产这些产品的相关材料。该方法可用于检测测试品、消化肉液或任何其他怀疑支原体污染的材料 的组织或细胞培养物。其检测时间长约为 29 天。每批次培养基需要做营养特性测试，需对供试品（试验物品 /材料）进行一次抑制物质检测，当生产方法发生变化可能影响支原体检测时，应重复进行抑制物质检测。

支原体培养法

每 100mL 液体培养基接种供试品 10mL，固体培养基接种供试品 0.2mL 于特定环境下培养 28 天后观察培养基的变化，与阴阳性对照培养基作比较。

► 培养基的选择：

推荐使用的培养基

Hayflick Media	用于支原体的一般性检测
Frey Media	用于滑液囊支原体检测
Friis Media	用于非禽类支原体检测

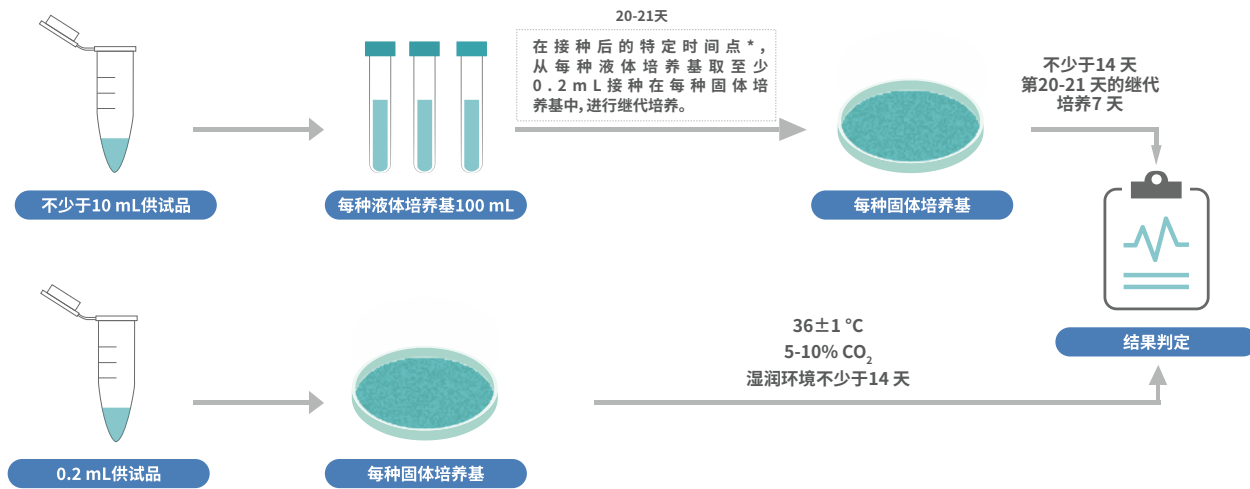
应使用足够数量的固体和液体培养基进行测试，以确保在供试品（试验物品 /材料）中可能存在的少量支原体（约 100CFU 或 100CCU）能够被检出。也可以使用其他培养基，但需符合标准要求。每批培养基都应进行适当的微生物检测（营养特性）。

每次检测应包含至少 2 株已知的支原体菌株，一株葡萄糖发酵型 -肺炎支原体或其等效种株；一株精氨酸水解型 -口腔支原体。只有在检测昆虫细胞系时，才应包括螺原体（例如 S.citri ATCC 29747，S.melliferum ATCC 29416，或等效的菌种和菌株），其在营养需求方面可能更挑剔一些，且需要较低的孵化温度（昆虫细胞系也是如此）。

► 营养特性（培养基的微生物检测）

向 100mL 液体培养基和至少 9mL 固体培养基中接入不超过 100CFU 每种支原体培养。按规定的时间间隔，吸取 0.2 mL液体培养物到固体培养基进行继代培养。使用显微镜观察。

▶ 样品检测流程



注：*特定时间点指接种后第 2-4天、第 6-8天、第 13-15天，第 19-21天。每 2-3天观察一次液体培养物，如果发生颜色变化，需进行继代培养。

▶ 抑制物质（方法适用性）

对供试品（试验物品 /材料）进行一次抑制物质检测，当生产方法发生变化可能影响支原体检测时，应重复进行抑制物质检测。通过加入和不加入供试品，进行培养基的营养特性测试，以证明不含抑制物质。抑制物质必须通过适当的方法来中和或抵消它们的作用，例如通过使用不含抑制剂的底物或稀释在更大体积的培养基中。

技术服务

▶ 样品检测服务

- 支原体培养法

▶ 样品适用性验证服务

- 支原体培养法样品适用性验证

5.3 分枝杆菌检测

《中国药典》2020年版规定：生物制品与细胞培养相关第三部规定的生物性材料均应无细菌、真菌、分枝杆菌、支原体及病毒等外源因子污染。生物制品生产的细胞系 /株均须通过全面检定。

分枝杆菌传统检查方法有：培养法、豚鼠法，其中培养法检测时间为 56 天，豚鼠法检测周期至少 42 天。传统法检测时间过长，因此 NAT 法显得尤为重要，大大的缩短了检测时间。

分枝杆菌检测平台

• qPCR法

采用 qPCR 荧光探针法，通过特异性引物、探针（FAM标记）扩增检测分枝杆菌基因组中 16S rRNA编码区，定性检测样本中分枝杆菌 DNA，涵盖了 100 多种分枝杆菌 DNA 序列；检测快速，专一性强，性能可靠。

• 分枝杆菌培养法

取至少 10^7 个活细胞用培养上清液制备细胞裂解物接种于 Middlebrook7H10培养基，每个培养基接种 1mL并做 3 个重复，并同时接种不高于 100CFU 的草分枝杆菌菌液作为阳性对照。将接种后的培养基置于 37°C培养 56天，阳性对照应有菌生长，接种供试品的培养基未见分枝杆菌生长，则判为合格。

技术服务

▶ 分枝杆菌 qPCR法性能验证服务

- 检测限（两种菌株的测试）
- 专属性（样品干扰，参见微生物干扰）
- 耐用性（检测体系的干扰）
- 可比性（与传统药典法进行比对）
- 试剂盒全面验证报告

▶ 样品检测服务

- 分枝杆菌培养法
- 分枝杆菌 qPCR 法

5.4 无菌检测

生物制品生产工艺复杂且易受到多种因素影响，其组成成分复杂且一般不能进行终端灭菌。因此，对生物制品进行严格的质量控制，是降低制品中外源因子或有毒杂质污染风险，保证生物制品安全有效的必要措施。

传统方法：无菌检查，即用于确定要求无菌的药品、生物制品、医疗器具、原料、辅料及其他品种是否无菌的一种方法。包括传统的培养法和薄膜过滤法。

替代方法：国际制药工业界在无菌药品生产领域开展了一项重要的检测技术 -快速微生物检测（RMM，Rapid Microbiological Methods）。各国药典及法规均鼓励使用基于新技术的替代方法。

无菌检测平台

• qPCR法：真菌 & 细菌 qPCR检测试剂盒

MycosHENTEK®无菌检测符合 EP 2.6.7 中对于无菌检查验证的所有要求，其检测灵敏度、特异性、耐用性皆按照药典要求进行完整方法性能验证，可以替代传统培养法。

• 传统培养法：直接接种法 & 薄膜过滤法

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。无菌检查法包括薄膜过滤法和直接接种法。只要供试品性质允许，应采用薄膜过滤法。

技术服务

▶ 样品检测服务

- 无菌检查 - 直接接种法
- 无菌检查 - 薄膜过滤法
- 真菌细菌检测 qPCR 法

▶ 样品适用性验证服务

- 无菌检查 - 直接接种法样品适用性验证
- 无菌检查 - 薄膜过滤法样品适用性验证

▶ 真菌细菌检查 qPCR 法方法学验证服务

- 检测限（至少三种菌株的测试）
- 专属性（样品干扰，参见微生物干扰）
- 耐用性（检测体系的干扰）
- 可比性（与传统药典法进行比对）

▶ 试剂盒全面验证报告

5.5 内外源病毒检测

生物制品中可能存在病毒污染，这些病毒可能来自生产设备、原材料或操作人员等内源性因素，也可能来自外部污染等外源性因素。因此，为了确保生物制品的安全性和有效性，需要进行内外源病毒检测服务。检测过程包括病毒筛查、病毒鉴定和病毒清除等步骤，以最大程度地减少病毒对生物制品的影响，并确保产品达到质量标准和法规要求。

内外源病毒检测平台

• qPCR法

内外源病毒检测采用 qPCR 检测技术，可以检测生物制品生产检定用动物细胞基质，是否存在感染内外源病毒。我们可以针对不同物种来源病毒因子，如：牛源、猪源、鼠源、猴源、禽源等。通过专业的样品前处理和 qPCR检测方法，能够高灵敏度、高通量、高效率和高准确性地检测出 DNA 残留水平。

• dPCR (数字 PCR)

内外源病毒检测可以使用 dPCR 检测技术，基于 dPCR的特性，可以弥补 qPCR 技术不足之处：1. 能够直接计数目标序列的拷贝数，不需要依赖参考标准曲线；2. 可以检测非常低的拷贝数；3. 对样品中的抑制物质更为耐受。

• 细胞平台 /培养法

应用细胞平台 /培养法技术平台于内外源病毒检测，严格遵守相应的规范和标准操作程序，以确保检测结果的准确性和可靠性，主要流程为：1. 确定适合的细胞株；2. 制备样品；3. 添加样品；4. 观察和记录；5. 分析和确认。由于涉及到复杂的制备工艺和冻干等处理，需要依据不同生物制品的特点进行相应的优化和验证。

• NGS (二代测序)

采用 NGS技术具有高灵敏度、高特异性、多重检测、无需先验知识以及高通量等优势，但也存在很多潜在的问题，例如测序错误、污染和误解释等，因此必须遵循严格的标准操作流程，以确保检测结果的准确性和可靠性。我们的主要流程为：①建立病毒检测的文库；②测序和数据分析；③验证和确认。

技术服务

▶ 定制化检测方法的全面性能验证服务

针对客户样品进行全面性能验证：线性范围、准确性、精密度、专属性和耐用性验证，符合药典要求，提供完整验证报告。

▶ 样品检测服务

利用 qPCR、细胞平台 / 培养法、dPCR、NGS 等方法对客户提供的样品进行内外源病毒检测，出具相应的检测报告。

5.6 细菌内毒素检测

根据《中国药典》2020年版要求，所有用于制备注射剂、静脉注射液、眼科制剂等高风险制剂的原辅材料和容器包装材料，都需要进行内毒素检测，并且内毒素含量必须符合国家标准。中国药典对内毒素检测提出了非常严格的要求，以确保药品的质量和安全性。

细菌内毒素检查方法有：凝胶法、光度法、液相色谱法等，其中凝胶法实验过程时间短，消耗样品量少，且具有使用设备简单，费用低等优点被普遍使用。

细菌内毒素检测平台

• 凝胶法

凝胶法系通过鲎试剂与内毒素产生凝集反应的原理进行限度检测和半定量检测内毒素的方法。

技术服务

▶ 样品检测服务（凝胶法）

5.7 噬菌体检测

根据《中国药典》2020年版要求，对于细菌种子批的质控项中规定需进行噬菌体检测。对于新生牛血清需进行大肠埃希菌噬菌体的检测，并采用噬斑法和增值法进行检测，不得有噬菌体污染。

噬菌体侵染细菌细胞，导致宿主细胞溶解死亡，因而在琼脂培养基表面形成肉眼可见的透明小圆斑即噬菌斑。通过对噬菌斑的观察即可确定样品中是否有噬菌体污染。

大肠埃希菌噬菌体检测平台

• 双层平板法

含有噬菌体样品在上层较稀琼脂中形成较大噬菌斑，更有利于观察计数。

技术服务

▶ 样品检测服务（双层平板法）

5.8 热原检测

热原是一类化学性质不均匀的发热物质，由革兰氏阴性和阳性细菌、病毒、真菌和其他来源产生。热原进入血液时，它就会刺激先天免疫，导致发热细胞因子的分泌。所有人用的肠外产品必须不含热原，质量控制评估热原污染是强制性的。

根据《中国药典》2020年版要求，目前仅有兔热原试验 (Rabbit Pyrogen Test RPT) 和细菌内毒素试验 (Bacterial Endotoxins Test BET) 两种药理学试验，用于评价注射用药物的热原污染。但这两种方法存在局限性，RPT无法定量和需要使用动物；BET无法检测除革兰氏阴性细菌内毒素以外的热原。单核细胞活化试验 (Monocyte Activation Test MAT) 能克服上述不足。

热原检测平台

- **单核细胞活化试验**

以热原刺激单核巨噬细胞，单核巨噬细胞产生白细胞介素（IL-6），使用 ELISA 检测并以 IU/mL 进行定量。

技术服务

- ▶ **样品检测服务（MAT 法）**

法规依据

1. 《中国药典》2020 年版：3301 支原体检查法
2. 《中国药典》2020 年版：人用疫苗总论
3. 《中国药典》2020 年版：生物制品生产检定用动物细胞基质制备及质量控制
4. 《中国药典》2020 年版：人用重组 DNA 蛋白制品总论
5. 《中国药典》2020 年版：人用重组单克隆抗体制品总论
6. 《中国药典》2020 年版：人用基因治疗制品总论
7. 《中国药典》2020 年版：1101 无菌检查法
8. 《中国药典》2020 年版：9201 药品微生物检验替代方法验证指导原则
9. 《中国药典》2020 年版：生物制品生产检定用动物细胞基质制备及质量控制
10. 《中国药典》2020 年版：生物制品通则生物制品生产用原材料及辅料质量控制规程
11. 《中国药典》2020 年版：1143 细菌内毒素检查法
12. 《中国药典》2020 年版：3302 外源病毒因子检查法
13. 《欧洲药典》10.0：2.6.7 MYCOPLASMAS
14. 《欧洲药典》10.0：2.6.21 Nucleic acid amplification techniques
15. 《欧洲药典》10.0：2.6.27 Microbiological examination of cell-based preparations
16. 《美国药典》：63 Mycoplasma Tests
17. 《美国药典》：77 Mycoplasma Nucleic Acid Amplification Tests
18. 《美国药典》：1223 Validation of Alternative Microbiological Methods
19. 《美国药典》：1071 Rapid microbial tests for release of sterile short-life products: a risk-based approach.
20. 《日本药典》：G3-14-170 Mycoplasma Testing for Cell Substrates used for the Production of Biotechnological/Biological Products
21. WHO (2013)：《Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks》
22. WHO (2014)：《Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of Japanese encephalitis vaccines (live, attenuated) for human use》
23. FDA (2010)：《Characterization and qualification of Cell substrates and other biological starting materials used in the production of viral vaccines for the prevention and treatment of infectious diseases indications》
24. FDA (2012)：《Guidance for Industry: Pyrogen and Endotoxins Testing: Questions and Answers》
25. CDE (2018)：《CAR-T 细胞治疗产品质量控制检测研究及非临床研究考虑要点》
26. CDE (2017)：《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》
27. CDE (2003)：《人基因治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》
28. CDE (2021)：《人源性干细胞产品药学研究与评价技术指导原则》
29. CDE (2020)：《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》
30. CDE (2020)：《溶瘤病毒产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》
31. NIFDC (2018 年)：《CAR-T 细胞治疗产品质量控制检测研究及非临床研究考虑要点》
32. ICH (1997)：《ICH Q5D Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products》
33. WHO (1981)：《Quality control of biological products》

06

工艺过程用 物料残留检测

工艺杂质即来自于生产工艺的杂质，如生物制剂（重组蛋白药、抗体药、疫苗、细胞治疗产品等）中 BSA、核酸酶、抗生素等杂质，这些杂质进入终产品并达到一定的含量可能会影响产品的安全性和有效性，因此通过工艺纯化使得终产品中的工艺杂质残留量尽可能低，以确保产品质量。



6.1 非特异性核酸酶残留检测

非特异性核酸酶可以降解所有形式的 DNA 和 RNA (单链、双链、线形和环状) 且无碱基偏好, 这一特性使其被广泛应用于生物制药领域。普遍条件之下, 非特异性核酸酶仍然能保持很高的活性, 可能会引起过敏反应等潜在风险。

湖州申科结合生产工艺的特异性而自主研发的 SHENTEK® 非特异性核酸酶残留检测试剂盒 (酶联免疫吸附法) 能用于监测生产过程中非特异性核酸酶的残留, 以便进行工艺优化和产品放行, 适用于市场上主流常用的非特异性核酸酶。

非特异性核酸酶检测平台

• ELISA

利用 ELISA 方法分析非特异性核酸酶残留总量, 严格把控 CV 差异和回收率结果, 保证实验结果真实性, 具有灵敏度高、特异性强等特点。

技术服务

▶ 样品检测服务

提供样品中非特异性核酸酶残留量数据和样品回收率数据。

▶ 样品适用性验证服务

针对样品进行适用性验证, 搭配试剂盒全面性能验证报告, 证明样品与检测方法兼容, 确保检测结果的准确性和可信度。

1. 基质定量下限验证
2. 样品最低稀释度验证
3. 样品准确性验证
4. 样品精密度 (重复性、中间精密度) 验证

6.2 猪源胰蛋白酶残留检测

胰蛋白酶是一种丝氨酸蛋白水解酶, 主要用于重组胰岛素的生产, 激活病毒颗粒, 疫苗生产工艺中细胞的处理等。胰蛋白酶可能因其直接的毒性反应、外源因子污染或有害的免疫应答, 引发受者产生不良反应或影响产品效力。

湖州申科提供猪源胰蛋白酶残留检测试剂盒 (酶联免疫吸附法), 用于生物制品 (疫苗、干细胞和单抗等) 中重组猪胰蛋白酶以及天然的猪胰蛋白酶残留检测, 试剂盒按照法规要求进行了全面验证。

胰蛋白酶检测平台

• ELISA

利用 ELISA 方法分析胰蛋白酶残留量, 线性范围: 0.040~2.56 ng/mL, 定量限: 0.04 ng/mL。实验严格把控 CV 差异和回收率结果, 保证实验结果真实性, 具有灵敏度高、特异性强等特点。

技术服务

▶ 样品检测服务

提供样品中蛋白残留量数据和样品回收率数据。

▶ 样品适用性验证服务

针对样品进行适用性验证，搭配试剂盒全面性能验证报告，证明样品与检测方法兼容，确保检测结果的准确性和可信度。

1. 基质定量下限验证
2. 样品最低稀释度验证
3. 样品准确性验证
4. 样品精密度（重复性、中间精密度）验证

6.3 牛血清白蛋白残留检测

牛血清白蛋白（BSA）是细胞培养常用的物料之一，在生物医药领域广泛应用。作为生产工艺添加物，虽然在生产过程中经纯化可以去除制品中大部分 BSA，但微量 BSA 依然存在于生物制剂成品中，进入人体后有可能引起严重过敏反应，影响生物制品的安全性。因此，严格控制 BSA 残留成了生物制品产品的重点工作之一。除了疫苗之外，细胞治疗、干细胞以及组织工程产品等生物制剂也会进行 BSA 残留检测，保证相关生物制品的安全性。

湖州申科结合生产工艺的特异性，开发了牛血清白蛋白（BSA）残留检测试剂盒，用于监测生产过程中的 BSA 残留，以便进行工艺优化和产品放行。

BSA 检测平台

• ELISA

利用 ELISA 方法测定供试品中 BSA 残留量，检测范围：0.5-32 ng/mL，定量下限：1 ng/mL；BSA 校准品溯源至中国食品药品检定研究院。

实验严格把控 CV 差异和回收率结果，保证实验结果真实性，具有灵敏度高、特异性强等特点。

技术服务

▶ 样品检测服务

提供样品中 BSA 残留量数据和样品回收率数据。

▶ 样品适用性验证服务

针对样品进行适用性验证，搭配试剂盒全面性能验证报告，证明样品与检测方法兼容，确保检测结果的准确性和可信度。

1. 基质定量下限验证
2. 样品最低稀释度验证
3. 样品准确性验证
4. 样品精密度（重复性、中间精密度）验证

6.4 抗生素残留检测

抗生素因其良好的抑制细菌生长等作用而被广泛应用于医药行业，其残留与蓄积会使人产生耐药菌株或产生毒害作用。根据《中国药典》2020版规定，生产过程中使用抗生素时，成品检定中应检测抗生素残留量，并规定残留量限值。

湖州申科自主研发卡那霉素残留检测试剂盒（ELISA法），并按照中国药典和 ICH 进行全面方法验证，且与其他常见抗生素的交叉反应率均低于 1%，能用于监测生产过程中卡那霉素的残留，以便进行工艺优化和产品放行。

抗生素检测平台

• ELISA

利用 ELISA方法分析抗生素残留量，严格把控 CV差异和回收率结果，保证实验结果真实性，具有灵敏度高、特异性强等特点。

技术服务

▶ 样品检测服务

提供样品中卡那霉素等抗生素残留量数据和样品回收率数据。

▶ 样品适用性验证服务

针对样品进行适用性验证，搭配试剂盒全面性能验证报告，证明样品与检测方法兼容，确保检测结果的准确性和可信度。

1. 基质定量下限验证
2. 样品最低稀释度验证
3. 样品准确性验证
4. 样品精密度（重复性、中间精密度）验证

6.5 Protein A 残留检测

Protein A 是一种金黄色葡萄球菌细胞壁蛋白质，通常用于商业化抗体纯化。然而在抗体药物的纯化过程中即使 Protein A 共价连接固定在各种色谱介质上，依然可以从色谱支持物上与抗体共洗脱，导致抗体药物受到污染，从而影响药物疗效。因此，Protein A 残留检测控制是抗体类药物杂质控制中的重要指标。

湖州申科可以提供多品牌来源的 Protein A 残留检测服务，用于监测抗体纯化过程中的 Protein A 残留，以便进行工艺优化、关键质量参数评价和产品放行。

Protein A 检测平台

• ELISA

利用 ELISA 方法分析抗生素残留量，严格把控 CV 差异和回收率结果，保证实验结果真实性，具有灵敏度高、特异性强等特点。

技术服务

▶ 样品检测服务

提供样品中 Protein A 残留量数据和样品回收率数据。

▶ 样品适用性验证服务

针对样品进行适用性验证，搭配试剂盒全面性能验证报告，证明样品与检测方法兼容，确保检测结果的准确性和可信度。

1. 基质定量下限验证
2. 样品最低稀释度验证
3. 样品准确性验证
4. 样品精密度（重复性、中间精密度）验证

6.6 甘油含量检测

甘油是一种有机化合物，化学式为 $C_3H_8O_3$ ，无色无臭透明黏稠液体。甘油由于其低毒性，常用于低温下酶和菌种的浓缩和储存，在细胞培养中作为保护剂，广泛用于制药、食品和化妆品配方中，其辅料甘油的含量须符合标准。

《中国药典》2020年版 9012及 FDA规定：甘油作为注射液的辅料，其含量应在一定范围内。如胰岛素注射液 & 精蛋白锌胰岛素注射液每 100mL 中可加甘油 1.4-1.8g，甘油果糖氯化钠注射液含甘油（ $C_3H_8O_3$ ）应为标示量的 90.0%-110.0%，皮下注射剂为 32.5%，静脉滴注剂为 22.5%，肌肉注射剂的最大用量为 15.36%，皮内注射剂为 1.6%，静脉注射剂为 2.5%。

生化检测平台

• 甘油酶促法检测实验

甘油与 NAD^+ 在甘油脱氢酶的作用下， NAD^+ 被还原为 $NADH$ ， $NADH$ 量与甘油浓度成正相关；本产品通过在 340nm处检测 $NADH$ 来计算样本中甘油的含量。

技术服务

▶ 样品甘油检测服务（酶促法）

▶ 样品甘油检测适用性验证服务（酶促法）

6.7 定制化杂质检测试剂盒

生物制剂（重组蛋白药、抗体药、疫苗、细胞治疗产品等）中 BSA、核酸酶、抗生素等工艺相关杂质残留可能影响产品质量、安全性和有效性等风险，因此通过工艺纯化使得终产品中的工艺杂质残留量尽可能低，以确保产品质量。

湖州申科凭借在抗原、抗体分析制备以及各项免疫检测方面的先进技术和丰富经验，为客户提供定制化的杂质检测试剂盒服务。

定制化杂质检测试剂盒平台

• 抗原、抗体分析制备平台

- ① 通过抗原的确定建立校准品，确保试剂盒检测结果的可靠性和可溯源性。
- ② 定制免疫路径和策略，全流程精准的抗体表征监测高质量抗体的制备。
- ③ 多模式标准化抗体制备平台确保了高效价抗体。

• 试剂盒开发平台

- ① 遵循 ISO13485 质量体系，进行 ELISA 试剂盒工艺开发和生产。
- ② 按照《中国药典》、ICH 等标准进行完整的方法学验证，符合法规和申报注册。

技术服务

► 杂质检测试剂盒开发服务

湖州申科建立了高效的抗原、抗体分析制备平台，可提供定制化杂质检测试剂盒的校准品和高效抗体，确保高质量试剂盒的开发和稳定供应。

- 校准品制备、表征和稳定性研究
- 抗体的制备、表征
- 试剂盒检测体系开发和生产
- 试剂盒性能验证

法规依据

1. 《中国药典》2020 版：《人用疫苗总论》、《人用基因治疗制品总论》
2. 《中国药典》2020 版：生物制品通则《生物制品生产用原材料及辅料质量控制》
3. 《中国药典》2020 版：《人用重组单克隆抗体制品总论》、《尼妥珠单抗注射液》
4. 《中国药典》2020 版：9012 生物样品定量分析方法验证指导原则
5. 《欧洲药典》10.0: Rotavirus vaccine (live, oral)-production general provisions
6. 《美国药典》：130 Protein A Quality Attributes
7. CDE(2018)：《细胞治疗产品申请临床试验药学研究和申报资料的考虑要点》
8. CDE(2021)：《溶瘤病毒产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》
9. NIFDC(2018)：《CAR-T 细胞治疗产品质量控制检测研究及非临床研究考虑要点》
10. FDA(2020)：《Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs) Guidance for Industry》
11. NIFDC(2018)：《CAR-T 细胞治疗产品质量控制检测研究及非临床研究考虑要点》
12. CDE（2022）：《体外基因修饰系统药学研究与评价技术指导原则（试行）》
13. CDE（2018）：《细胞治疗产品申请临床试验药学研究和申报资料的考虑要点》
14. CDE（2022）：《免疫细胞治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》
15. CFDA（2015）：《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）》
16. WHO：《Control of vaccine production》
17. ICH（2019）：《Bioanalytical method validation》M10, draft version
18. CMDE（2009）：《体外诊断试剂分析性能评估系列指导原则（征求意见稿）》

《中国药典》2020 版限量标准：

1. 牛血清白蛋白：中国药典对于人用疫苗原液和成品中 BSA 残留量剔除检测要求为原液 BSA 应不高于 50ng/mL；终产品的 BSA 应不高于 50ng/剂。
2. 抗生素：疫苗类产品抗生素每剂残留应不高于 50 ng。

07

工艺相关 复制型病毒检测

用于检测细胞产品中是否存在潜在的复制型病毒，评估分析基因突变和内源性病毒片段重组产生复制型病毒可能性。这些病毒可能会影响细胞产品的质量和安全性，因此在生物制药工业中非常重要。检测可以帮助确保细胞产品符合相关的质量控制标准和法规要求，从而降低产品受到污染和供应链中断的风险。

复制型病毒检测平台

• RT-qPCR (逆转录定量 PCR)

复制型病毒 (RCL/RCR)检测采用 RT-qPCR检测技术，其中包括四步骤：

①总 RNA 提取；② RNA逆转录成 cDNA；③实时荧光定量 PCR 实验进行扩增；④数据分析。

• qPCR (定量 PCR)

复制型病毒 (rcAAV)检测采用 qPCR 检测技术，可以检测细胞产品，如血清型 rAAV-2/N 或 rAAV-5/N 中 rcAAV 污染率，实现对 rAAV 载体和 rcAAV 浓度的定量检测，具备高通量、高效率、高灵敏度和高准确性的特点。

• dPCR (数字 PCR)

复制型病毒检测也可以使用 dPCR 检测技术，基于 dPCR的特性，可以弥补 qPCR 技术不足之处：

①能够直接计数目标序列的拷贝数，不需要依赖参考标准曲线；②可以检测非常低的拷贝数；③对样品中的抑制物质更为耐受。

技术服务

▶ 样品适用性验证服务

针对样品进行适用性验证，搭配试剂盒全面性能验证报告，确保检测结果的准确性与可信度。

1. 精密度（重复性、中间精密度）验证
2. 样品回收率（准确性）验证

▶ 全面性能验证服务

针对客户样品进行全面性能验证：线性范围、准确性、精密度、专属性和耐用性验证，符合药典要求，提供完整的验证报告。

▶ 样品检测服务

对客户样品进行复制型病毒检测，出具相关检测报告。

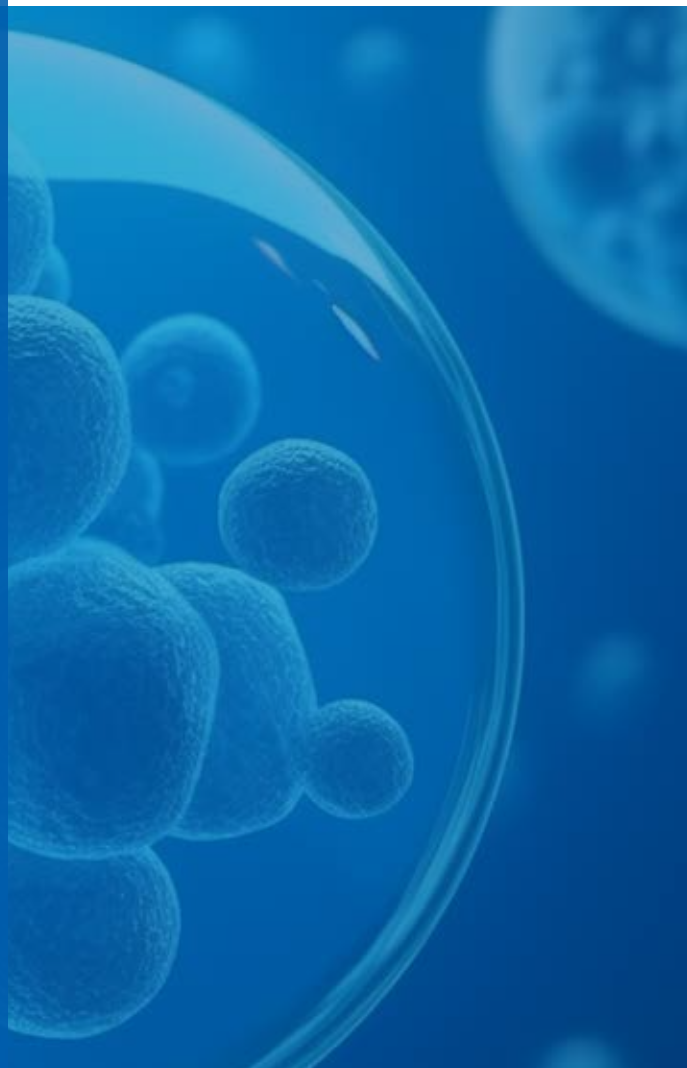
法规依据

1. CFDA (2017)：《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则（试行）》
2. NIFDC (2018)：《CAR-T 细胞治疗产品质量控制检测研究及非临床研究考虑要点》
3. CDE (2020)：《基因转导与修饰系统药学研究及评价技术指导原则》
4. CDE (2020)：《免疫细胞治疗产品药学研究及评价技术指导原则（征求意见稿）》
5. FDA(2020)：《Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Information for Human Gene Therapy Investigational New Drug Applications (INDs)》
6. FDA(2020)：《Testing of Retroviral Vector-Based Human Gene Therapy Products for Replication Competent Retrovirus During Product Manufacture and Patient Follow-up》

08

细胞表征

细胞系被广泛应用于科学研究和药物开发，但是在细胞传递过程中可能出现标记错误或者人为操作等问题，致使目前有很大一部分的细胞系被错误标记或被其它个体、组织、种系来源的细胞所替代以及交叉污染，据统计，约有 30% 的细胞系被交叉污染或错误辨识，这对后续的科学研究或者工业化生产都带来了极大的不确定性和无法估量的损失，因此对细胞的种属鉴定以及表征就变得尤为重要。



8.1 逆转录酶活检测

逆转录酶活检测常用于生物制品的质量控制，通过测定逆转录酶的活性来检测生物制品中 RNA 污染或外源病毒污染的方法。当生物制品中存在病毒时，病毒的 RNA 会被转录为相对应的 DNA。因此，逆转录酶活性的检测可以间接地反映出生物制品中是否存在病毒，进而早期发现病毒污染可以达到生产过程控制与法规要求。

逆转录酶活检测平台

- **RT-qPCR (逆转录定量 PCR)**

逆转录酶活检测采用 RT-qPCR 检测技术，其中包括四步骤：

①以 MS2 RNA 为模板；② RNA 逆转录成 cDNA；③实时荧光定量 PCR 实验进行扩增；④数据分析。

技术服务

- ▶ **样品适用性验证服务**

针对样本进行灵敏度、样本最小稀释度和专属性进行验证，并出具相关验证报告。

- ▶ **样品检测服务**

对客户样品进行逆转录酶活检测，出具相关检测报告。

8.2 细胞种属鉴别检测

生产细胞培养常有着相近的营养条件与环境因素，在传代的培养过程中很容易发生细胞间交叉污染。法规要求了对细胞库的种属鉴定，主要目的在于：①确认细胞来源；②防止交叉污染；③识别细胞变异；④帮助研究细胞进化和分化。总的来说，细胞种属鉴别检测在生物制品中的目的是确定所使用的细胞种属，从而确保产品的质量、安全性和合规性。

我们利用多重 PCR 开发出用于 10 种常见细胞的种属鉴别 (牛 / 猪 / 犬 / 小鼠 / 大鼠 / 中国仓鼠 / 非洲绿猴 / 恒河猴 / 猫 / 人) 和种属间细胞交叉污染的检测试剂盒，也提供多种属近百种细胞的动物细胞 DNA 条形码试剂盒。另外，也可以选择 NGS 技术平台能一次性得到最全面的细胞库信息。

细胞种属鉴别检测平台

- **多重 PCR**

细胞种属鉴别检测采用多重 PCR 检测技术，搭配 SHENTEK® 检测试剂盒，原理是利用常用物种的细胞线粒体上 3 个相对保守的基因，设计出可同时检测 10 种常见细胞的种属鉴别，灵敏度可达 2 个细胞 / 反应，交叉污染检测限至少达到 1/1000 细胞污染的水平，扩增后搭配琼脂糖凝胶电泳完成判断，相较于同工酶法，检测速度更快、灵敏度更高、试剂采购更容易，也比 STR 图谱分析法所鉴别的种属范围更广。

• NGS (二代测序)

通过 NGS 技术,对不同物种细胞 DNA 序列的高通量测序,利用比对算法将其与数据库中已知物种 DNA 序列比对,从而确定待测样本中可能存在的细胞种属。此外,还可以进行基于组装和聚类的无参考基因组分析,对未知细胞种属进行鉴定分类。

NGS 可以一次性获取下面讯息:①物种鉴定;②种属来源;③染色体大结构变化;④遗传漂变;⑤外源因子污染;⑥种间污染;⑦种内污染。

• DNA 条形码

通过对物种特定 DNA 序列进行扫描和比较来鉴定不同细胞的生物物种的技术。具体操作步骤包括:①选择合适的 DNA 条形码区域 (COI);②前处理采用 DNA 免提取法;③序列分析;④数据解读。此方法受到测序分辨率的限制,对细胞种属间交叉污染检测灵敏度较低,因此建议结合湖州申科多重 PCR 与 NGS 平台,作进一步研究。

技术服务

▶ 样品适用性验证服务

针对样品进行适用性验证,搭配试剂盒全面性能验证报告,确保检测结果的准确性与可信度。

1. 精密度 (重复性、中间精密度) 验证
2. 样品回收率 (准确性) 验证

▶ 样品检测服务

利用多重 PCR、DNA 条形码和 NGS 等方法对客户提供的样品进行细胞种属鉴别,出具相应的检测报告。

8.3 端粒酶活检测

端粒酶 (Telomerase),是由 RNA 和蛋白质亚基组成的一种逆转录酶,其亦可利用自身的 RNA 模板延长缩短的端粒,从而增强细胞的增殖能力。已证明几乎所有永生化和肿瘤来源的细胞系都具有可检测的端粒酶活性,但在大多数体细胞组织中受到抑制。

目前测定端粒酶活最有效的方法是 TRAP (端粒重复扩增方案) 法,该方法共分两步:首先端粒酶用 TS 引物延伸端粒重复序列,接着用 TS 和反向引物 (RP) 通过 PCR 反应扩增延伸产物。传统检测 PCR 扩增产物的方法是 PAGE 胶分析,耗时长,属于定性检测,对活性程度的判定较困难,且容易产生携带污染。因此,开发一种灵敏、可靠和简单的检测方法对于增强端粒酶定量检测十分必要。

湖州申科使用荧光能量转移 (ET) 分子信标引物结合 qPCR 技术对扩增的荧光标记的 TRAP 产物进行定量分析。该方法采用闭管系统大大降低了残留污染的风险,提高了检测灵敏度。此外,体系中含有的内参基因可评估实验样品中可能存在的 PCR 抑制剂,实现精确定量的目的。本试剂盒在临床上可监测人体中是否有肿瘤细胞。针对工业客户可间接考察细胞是否有成瘤的可能性。

法规依据

1. 《中国药典》2020 版:《逆转录酶活性检查法》
2. 《中国药典》2020 版:第 3 部《生物制品生产检定用动物细胞基质制备及质量控制》
3. 《中国国家标准》2021 版:《哺乳动物细胞交叉污染检测方法通用指南》

09

遗传稳定性 检测

生物制品中的遗传稳定性检测旨在评估和确保生物制品（例如基因治疗产品、疫苗、生物制剂等）的基因组的稳定性，使得产品的安全性、有效性无虞，并且监控生产过程中的基因组变异，并符合相关的法规和指导方针，以确保其治疗效果和质量的一致性。

9.1 CAR/TCR 基因拷贝数检测

CAR/TCR基因拷贝数检测可以帮助确定人源细胞产品中是否存在足够数量的 CAR/TCR 基因，以确保治疗效果和安全性。这些基因是用于生产 CAR-T 和 TCR-T 细胞治疗药物的关键组成部分，其有效性和稳定性取决于其存在的数量和表达水平。因此，在制备和释放这些治疗药物之前，进行基因拷贝数检测是必要的。

CAR/TCR 基因拷贝数检测平台

• qPCR (定量 PCR)

CAR/TCR基因拷贝数检测采用 qPCR 检测技术，可以检测人源细胞产品，如 CAR-T 和 TCR-T 细胞基因组中 CAR 或 TCR 基因的拷贝数。通过 qPCR 的方法分别检测转移质粒上与整合或表达功能相关的 DNA 序列和人体细胞中单拷贝基因的方法，计算得到样品中平均每个细胞的目的基因拷贝数。

• dPCR (数字 PCR)

CAR/TCR基因拷贝数检测也可以使用 dPCR 检测技术，基于 dPCR的特性，可以弥补 qPCR 技术不足之处：①能够直接计数目标序列的拷贝数，不需要依赖参考标准曲线；②可以检测非常低的拷贝数；③对样品中的抑制物质更为耐受。

技术服务

▶ 样品适用性验证服务

针对样品进行适用性验证，搭配试剂盒全面性能验证报告，确保检测结果的准确性与可信度。

1. 精密度（重复性、中间精密度）验证
2. 样品回收率（准确性）验证

▶ 样品检测服务

对客户样品提供在细胞产品开发过程中 CAR/TCR基因拷贝数检测服务，出具相关检测报告。

▶ 完整方法验证服务

针对客户样品进行符合法规要求的方法验证并且融合样品适用性验证，出具完整方法验证报告。

9.2 外源基因拷贝数检测

外源基因拷贝数检测是为了确定生物制品在生产过程中是否存在外源基因异常增殖、丢失或重组等现象，拷贝数可能影响产品的表达水平和性能进而影响产品的剂量，所以监控拷贝数可以确保生产的产品符合质量标准和安全要求。此外，外源基因拷贝数检测也可用于确定生产批次之间的一致性和稳定性，因为拷贝数变化可能与生产过程中的不良事件或突变相关，所以外源基因拷贝数检测是对生产工艺的优化提供参考依据。

外源基因拷贝数检测平台

• qPCR (定量 PCR)

外源基因拷贝数检测采用 qPCR 检测技术，可以进行定量分析，根据外源基因的拷贝数和样品中的总 DNA 量，计算外源基因在样品中的拷贝数。

• dPCR (数字 PCR)

基于 dPCR的特性，可以弥补 qPCR技术不足之处：
① 能够直接计数目标序列的拷贝数，不需要依赖参考标准曲线；②可以检测非常低的拷贝数；③对样品中的抑制物质更为耐受。

技术服务

▶ 样品检测服务

对客户样品提供在细胞产品开发过程中的外源基因拷贝数检测服务，出具相关检测报告。

▶ 完整方法验证服务

针对客户样品进行符合法规要求的方法验证并且融合样品适用性验证，出具完整方法验证报告。

9.3 遗传稳定性检测

生物制品中的遗传稳定性检测旨在评估和确保生物制品（例如基因治疗产品、疫苗、生物制剂等）的基因组的稳定性，使得产品的安全性、有效性无虞，并且监控生产过程中的基因组变异，并符合相关的法规和指导方针，以确保其治疗效果和质量的一致性。

遗传稳定性检测平台

• NGS (二代测序)

使用 NGS 技术，可以对细胞中的基因组进行全面测序，以检测是否存在任何突变或结构变化。通过将不同时间点采集的细胞样品进行比较，可以识别出新近出现的变异，这些变异可能影响基因的稳定性。此外，NGS还可以用于检测质粒或病毒载体的插入位置，以及插入的大小和数量等重要信息。

技术服务

▶ 样品检测服务

针对客户在生物制品开发过程中的样品进行遗传稳定性检测服务，出具相关检测报告。

▶ 完整方法验证服务

针对客户样品在 NGS技术平台开发遗传稳定性检测方法，提供最佳的检测方法验证报告。

法规依据

1. 《中国药典》2020 版：第 3 部 《生物制品生产检定用菌毒种管理及质量控制》
2. NIFDC(2018)：《CAR-T 细胞治疗产品质量控制检测研究及非临床研究考虑要点》
3. FDA(2022)：《Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products》
4. FDA(2006)：《Guidance for Industry: Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Materials Used in the Production of Viral Vaccines for Infectious Disease Indications》
5. CFDA (2018)：《细胞治疗产品申请临床试验药学研究和申报资料的考虑要点》
6. CDE(2022)：《体外基因修饰系统药学研究与评价技术指导原则（试行）》

10

技术平台

湖州申科建立了 qPCR/dPCR 检测、蛋白免疫检测平台和 LC-MS/NGS 等新兴技术平台，提供全面技术服务，满足各类生物分析的检测需求。



10.1 IMBS 平台

湖州申科采用免疫磁珠分离结合 2D 电泳或者 LC-MS 的方法评估抗体覆盖率。主要流程包括多克隆抗体与磁珠偶联，磁珠未结合位点的封闭，HCP 样本与结合抗体的磁珠共同孵育，此过程中 HCP 抗体结合可以识别的 HCP，而未识别的 HCP 则通过后续洗涤步骤清除，最后通过低 pH 等洗脱条件收集抗体捕获的 HCP。该方法拥有 AAE(Antibody Affinity Extraction)免疫层析柱分离的所有优点，同时免疫磁珠可以在悬浮的条件下与 HCP 样品充分混匀结合，HCP 结合效果更佳，由于采用磁珠吸附可以减少 HCP 与填料的非特异性吸附，提高实验准确性。

湖州申科 IMBS 平台优势与能够提供的服务：

- 拥有 2D 电泳技术平台与 LC-MS (Q-Exactive 超高分辨质谱) 技术平台，可以为客户提供多种覆盖率分析的表现形式。
- 自主研发的 IMBS-2D/LC-MS 实验流程，优化了抗体结合 HCP 后的洗涤步骤，可以更有效的去除非特异性结合 HCP，更加精准客观地展现抗体覆盖率。
- 拥有自主搭建的各种宿主蛋白多克隆抗体库（CHO 细胞、E.coli 细胞、293T 细胞、Vero 细胞等），可以为您提供多种宿主细胞的覆盖率验证服务。



imbs®前处理系统



超高分辨 Orbitrap 质谱仪

10.2 LC-MS 平台

蛋白质组学分析的应用

1. 蛋白质组学定性分析（shotgun 法）、蛋白种属鉴定。
2. 蛋白质组学定量分析：体内代谢标记：SILAC 定量、体外化学标记：Isobaric labeling 如 TMT 标记定量、非标记定量—DDA/DIA 分析。
3. 靶向蛋白质组学分析：平行离子反应监测（Parallel Reaction Monitoring）PRM 技术分析靶蛋白。
4. 利用蛋白组学的定性与定量方法可以对生物制药产品包括但不限于单抗、双抗、融合蛋白、疫苗、细胞基因治疗药物和肽类药物的宿主残留蛋白（HCP）进行定性与定量分析；还可以辅助 ELISA 分析平台进行抗体覆盖率分析。

翻译后修饰 (PTM) 的质谱分析

1. 质谱可以对磷酸化、泛素化、甲基化、乙酰化和 SUMO 化等翻译后修饰进行分析。
2. 糖基化蛋白质组分析，主要包括肽段序列分析、糖基化位点分析和糖型侧链分析。

▶ 肽图分析与完整分子量分析

1. 肽图分析：氨基酸序列覆盖率分析、翻译后修饰以及突变位点分析以及二硫键配对分析等。
2. 完整分子量分析：蛋白或抗体完整分子量、轻重链分子量、亚基分子量以及脱糖分子量分析；ADC样品 DAR值分析。



超高效液相UPLC串联超高分辨质谱Orbitrap QExactive HF



SpectraMax M2多功能酶标仪



Savant SpeedVac 集成真空浓缩仪

10.3 数字 PCR 平台

数字 PCR (digital PCR; dPCR, 也称为“第 3 代 PCR 技术”) 是一种有效的生物安全测试工具, 该技术通过将一个 PCR 反应体系分配到大量微小的反应单位中, 形成“单分子模板”PCR 扩增, 从而精准定量核酸, 可用于外源因子检测、病毒样品拷贝数检测、质粒样品拷贝数检测、核酸标准物质标定等测试。湖州申科提供实验所需的 dPCR mix 与 RT-dPCR mix, 让客户可以更轻松将平台方法转移到自己的 dPCR 上。

dPCR 属于绝对定量方法, 与实时荧光定量法 (qPCR) 相比具有以下优点:

1. 定量: 不依赖于参考品、标准曲线和 Ct 值, 直接给出靶序列的浓度值, 实现定量。
2. 灵敏度、特异性和精确度: 数字 PCR 具有出色的精确度和准确性, 可用于微量核酸样品的检测、表达量微小差异鉴定等。
3. 抑制物耐受: 数字 PCR 可耐受抑制剂, 可检测复杂基质中的目标核酸。

湖州申科基于专业的生物安全检测知识和先进的数字 PCR 技术平台为客户提供如下服务:

▶ 遗传稳定性检测

dPCR 可对代表生物制品遗传稳定性的目的基因拷贝数准确定量, 对 SDS、EDTA、Heparin (肝素) 等常见样品中的 PCR 抑制剂高度耐受, 可适用于复杂样品的检测。

▶ 标准物质标定

提供客户完整的 dPCR 标定标准物质方法策略, 可当作其他常使用的紫外吸收光谱法与 qPCR 外的选择, 用于客户在产品与阶段测试解决方案。

▶ 定制化 dPCR 检测服务

基于 dPCR 技术进行实验设计, 满足特定需求。

10.4 NGS 平台

生物制品质量控制检查中常用核酸检测方法，其中 NGS 方法相比于传统方法和 qPCR 方法，利用将 DNA 或 RNA 样本分割成小片段，并同时对这些片段进行大规模平行测序 (Parallel Sequencing)，因此具有对未知新型病毒检测的能力，无偏检测，检测范围广，具有较高的准确性和灵敏度，安全性高等优势，可用于细胞表征、外源因子检测、全基因序列测定。目前，NGS用于生物制品质量控制检测尚无标准化检测流程，相关法规虽已建议使用，但缺乏细节和验证。

依托严格的质量控制体系，湖州申科根据生物制品质量控制要求，建立了满足生物制品安全检测需要的 HZSKBio® NGS检测平台，提供包含核酸提取、文库构建、上机测序、生信分析、报告解读的符合生物制品质量控制安全要求的全流程的专业的 GMP级 NGS检测服务。而我们的优势在于：

- **完整的生信分析：**已建立基于机器学习算法，涵盖不同原理的检测软件分析组合，加上自主开发的流程与质控，有效降低背景噪音减少干扰，而且整套流程拥有完整验证，保证稳定的检测结果。
- **专业的生物制品质量控制 NGS数据库：**自主建构检测生物制品所需的病毒、基因组与载体数据库，来源包含：中国药典与国外药典所提及的、不同工业细胞株 (如 293T、CHO等)常见污染的、历史报告污染事件所涉及的，入库序列都会进行校正，防止假阳性。
- **完整的数据管理：**建立样品数据库时，全面记录建库过程及相关数据，我们创立了代码管理系统记录生信分析流程演进，并且满足 FDA 21 CFR Part 11要求。



HZSKBio® NGS 检测流程

湖州申科基于专业的生物安全检测知识和先进的 NGS 技术平台为客户提供如下服务：

▶ **细胞表征**

在生物制药中细胞库的种属鉴定中，NGS具有表中所示的全面优势，HZSKBio® NGS可以一次性获取细胞库的系列讯息：①物种鉴定；②种属来源；③染色体大结构变化；④遗传漂变；⑤外源因子污染；⑥种间污染；⑦种内污染。

▶ **外源因子检测**

生产用的细胞和改造的外源因子，因生产过程中操作者、原材料、环境而引入外源病毒或潜伏性病毒。HZSKBio® NGS可以针对样品中宿主类型不同在实验流程中进行去除宿主基因，提高检测灵敏度，开发了针对生物制品的细胞库、菌种库、病毒库的数据库，可检测样品中存在的外源因子。

▶ **全基因序列测定**

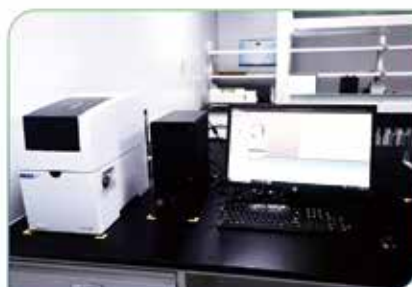
HZSKBio® NGS可以对客户样本进行 NGS全基因测序，可以根据建立的参考基因组进行有参分析，对测序结果与预期序列进行对比分析，这对于基因型分析、突变检测和基因组结构变异的检测非常有用。另外，也提供无参分析，对于探索未知基因组进行大规模且全面的分析，帮助深入了解客户样品的结构和功能。

▶ **定制化 NGS检测服务**

基于 HZSKBio® NGS技术进行实验设计，满足特定需求。



测序仪-华大MGISEQ-2000



自动化电泳系统-安捷伦
TapeStation 4150



建库室超净工作台

11

实验能力培训

湖州申科从实验室设计方案、质量体系和流程、实验人员能力考核、检测方法学建立等四个方面来帮助质量检测部门全面验证实验室检测能力，以达到控制产品质量和持续改进的目的；同时，针对人员和测试要求设计理论和实验培训计划，逐步完善实验室的实际操作能力和检测方法。

湖州申科提供实验室能力培训、验证、平台建立的技术服务。

基于实验的重要性，实验的各个环节，无论是实验设备的精准性、耗材和试剂的稳定性、人员和环境的影响等因素均会造成从样品制备到结果分析的偏差。因此，在实验室环境、人员的操作等方面需严格控制，以避免交叉污染并保证 qPCR 检测结果的准确性和重复性。

因此，需要对实验室能力进行验证，保证实验室检测实验的正常开展，如发生检测结果与指定值

或其他能力评价标准之间存在明显差异的情况，应及时调查潜在的误差或不满意结果的来源，识别存在的问题并启动纠正与预防措施，改善实验室质量管理，提高实验室检测能力。

湖州申科从实验室设计方案、质量体系和流程、实验人员能力考核、检测方法学建立等四个方面来帮助质量检测部门全面验证实验室检测能力，以达到控制产品质量和持续改进的目的；同时，针对人员和测试要求设计理论和实验培训计划，逐步完善实验室的实际操作能力和检测方法。



检测平台

- qPCR检测平台
- ELISA检测平台
- 微生物检测平台
- 数字 PCR 检测平台
- LC-MS平台
- IMBS平台
- NGS平台

技术服务

- 实验室设计方案
- 质量体系和流程
- 实验人员能力考核
- 检测方法学建立

根据实验室管理制度和实验检测方法验证及测试要求，湖州申科生物技术股份有限公司可提供针对实验室相关实验人员的理论和实验培训及考核服务，还可提供从实验室设计到结果分析的全流程指导服务，以对实验室能力进行验证，帮助生物制药公司在不同阶段（如体系建立、资质申请和项目申报等），建立符合要求的质控实验室，为生物制品质量保驾护航。

12

其他杂质检测

生物制品生产是一个复杂的过程。为了保持质量，杂质检测是严格要求的一部分。湖州申科还提供残留总蛋白以及残留糖部分的检测。

12.1 总蛋白检测

利用工程菌通过生物工程途径或利用菌进行中间体生物合成再结合化学方法途径生产的小分子药物，目前多以注射给药的方式，残留的宿主菌蛋白如未去除完全，存在免疫反应等风险。各国质控机构（EMA、FDA）均要求该类产品申报注册时需提供相关残留物的检测数据，以证明生产工艺的可靠性、稳定性及产品的安全性。

湖州申科依托自主研发的沉淀加 Bradford 法，开发了生物工程类小分子药物总蛋白检测试剂盒，建立了总蛋白检测技术服务平台，以监控生产纯化过程中大分子蛋白的残留风险。对于少部分药物如多肽类样品会干扰 Bradford 法，可采用超滤法，利用超滤膜的不同孔径与材质，将药物与外源性蛋白分离。

总蛋白检测平台

• 沉淀法

利用沉淀试剂将样品中的蛋白进行富集，保证样品检测灵敏度可达 100 ppm 以下。

• Bradford 法

利用 Bradford 方法分析总蛋白残留量，线性范围：2.5~40 $\mu\text{g/mL}$ ，定量下限：2.5 $\mu\text{g/mL}$ 。

实验严格把控 CV 差异和回收率结果，保证实验结果真实性，具有灵敏度高、特异性强等特点。

技术服务

▶ 样品检测服务

提供样品外源总蛋白残留量、检测值 CV 和回收率（准确性）。

▶ 样品适用性验证服务

针对样品进行适用性验证，确保检测结果的准确性和可信度。

1. 线性范围验证
2. 定量限验证
3. 检测限验证
4. 准确性验证
5. 样品精密度（重复性）验证

12.2 糖类杂质检测

近年来，生物工程类小分子药物生物杂质风险越来越引起人们的重视，尤其是这类药物很多都是以注射的形式直接进入人体，产生立即性过敏反应的风险可能性更高。除核酸、蛋白等生物杂质外，发酵生产过程中的工艺添加物，如用来当作碳源的葡萄糖等，存在未去除完全而残留的可能，也是产品质量控制的重要考量。

湖州申科采用液质联用技术（LC-MS），分析此类药物活性物质中的外源葡萄糖含量，并遵循中国药典 <9101> 对建立的定量检测方法进行验证，确保方法准确可靠，方法检出限可达到 10ppm 以下。

葡萄糖检测平台

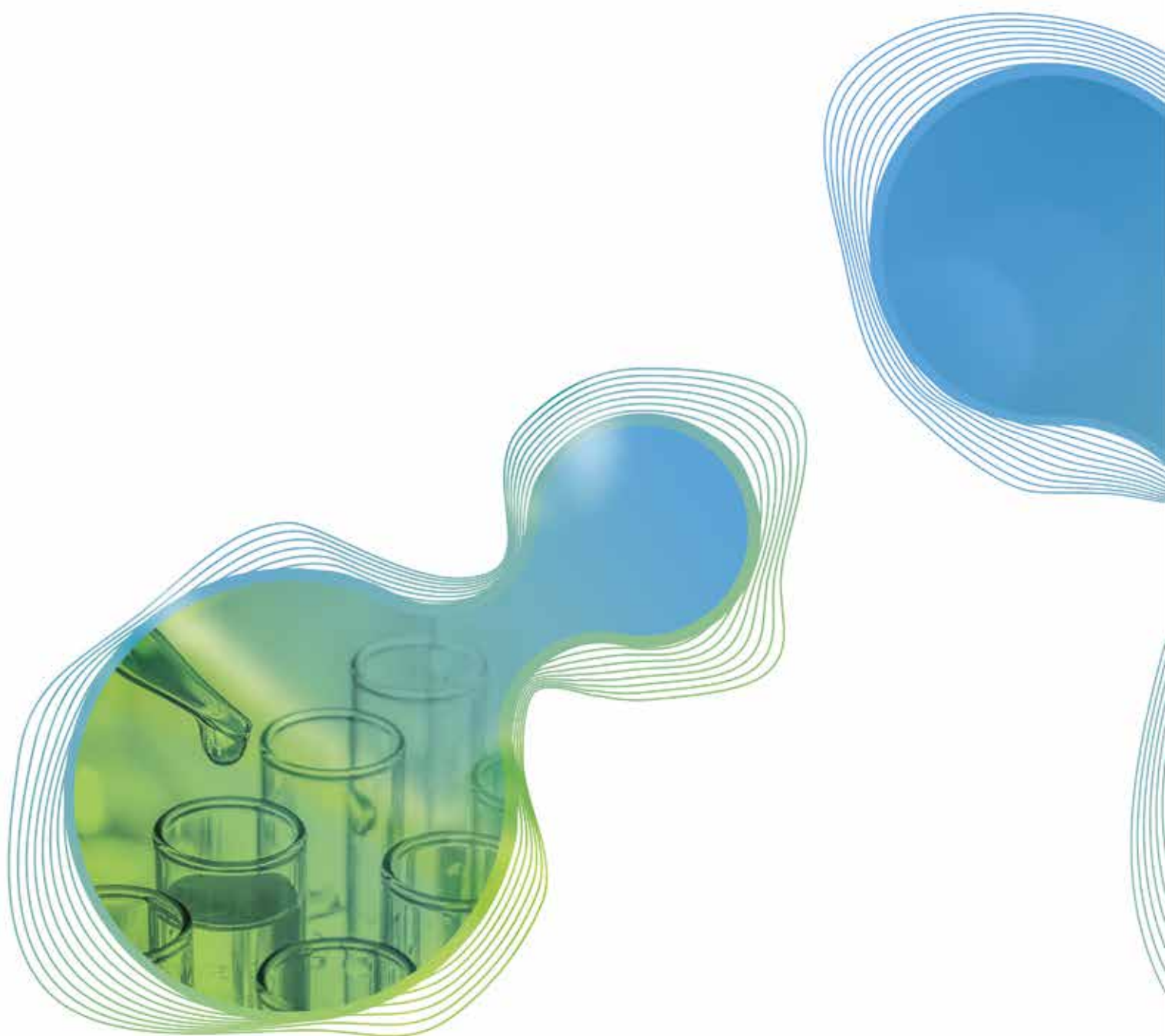
将高分离能力的色谱与高灵敏度的质谱相结合，建立了检测葡萄糖残留的绝对定量方法，该方法灵敏度高、准确性高，检测快速，性能可靠。

技术服务

- ▶ 样品经前处理后，采用液质联用法，对样品中残留的葡萄糖进行检测和验证服务。
 1. 检测：提供样品中葡萄糖残留量和回收率数据。
 2. 验证：线性范围、定量限、检测限、准确性、精密度等逐一进行验证。

法规依据

1. FDA(1987): 《Guideline for submitting documentation for the manufacture of and controls for drug products》
2. EMA(2005): 《Guideline on summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier》



湖州申科生物技术股份有限公司



0572-2115083

info@shenkebio.com

浙江省湖州市红丰路1366号南太湖科创中心6B8F