



110011010010110100011

生物药物开发和 QA/QC 领域的安捷伦应用

# 可靠的生物分析方法 让您对结果充满信心

The Measure of Confidence



**Agilent Technologies**

## 最大限度提升开发能力并确保质量

在您由生物药物发现转向生物药物开发之时，您希望尽可能少出意外。扩大生产不应使风险也相应升高。安捷伦提供的测量工具可让您对于了解生物分子在整个开发过程中的确切状态满怀信心。我们的解决方案提供稳定可靠的分析方法，能确保对生物药物的透彻表征以及向质量控制的顺利转移。

### 内容提要

文中所罗列的生物制药应用将帮助您为您的分析需求找到正确的解决方案。从生物药物表征到整个生产过程中的稳定性监测，安捷伦有效的解决方案能为您所有的分析测量带来出色的可信度和可靠性。

# 目录

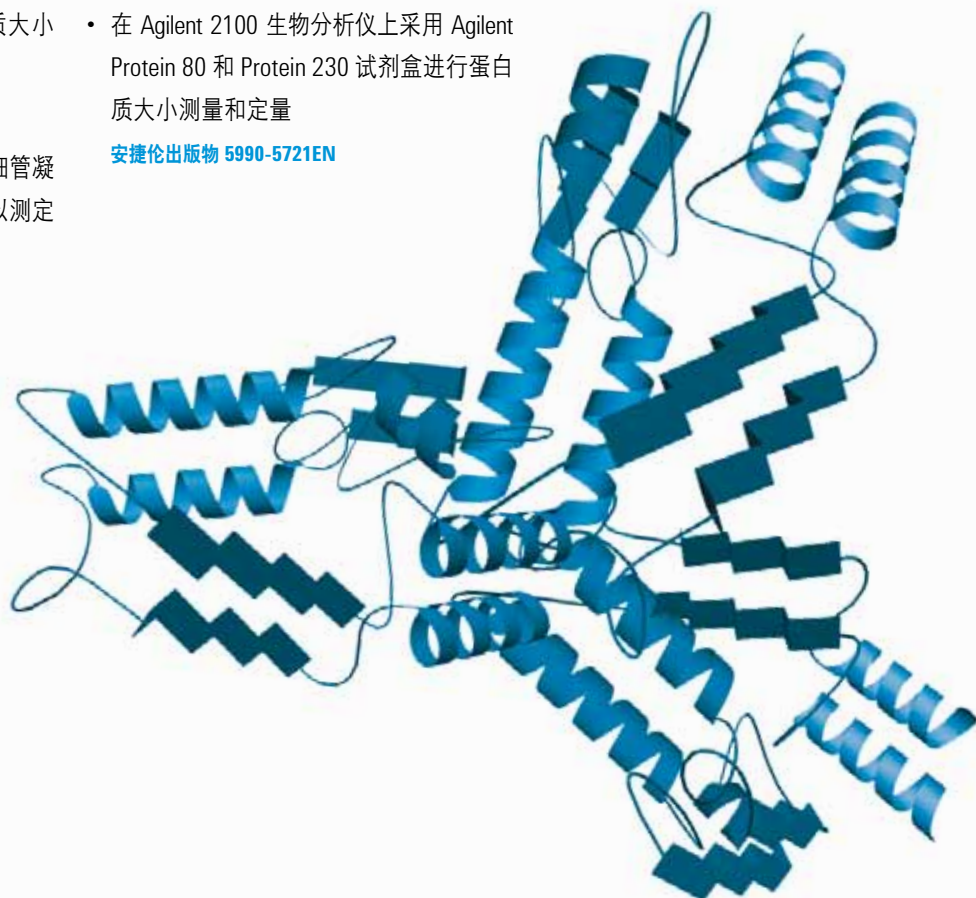
	聚集体分析与大小测量	4
	氨基酸分析	5
	生物工艺和发酵监测	6
	电荷异构体	7
	浓度、滴度和定量	8
	降解监测	9
	糖基化分析	10
	宿主细胞 DNA 检测	11
	寡核苷酸杂质分析	12
	氧化	13
	聚乙二醇化生物药物	14
	蛋白质表征	15
	工艺相关杂质	16

## 聚集体分析与大小测量

由于生产、储存或处理条件不当而形成的聚集体会对生物药物的安全性和有效性带来严重的影响。不希望聚集体出现有以下两个原因：小的聚集体会引起免疫反应，而大的聚集体颗粒则会在用药时导致不良事件。

以下所列的应用简报详述了我们开发的一系列可靠的解决方案，通过使用电泳、液相色谱和体积排阻色谱柱等技术进行常规的蛋白质大小测量和聚集体定量。

- 用于对单克隆抗体进行高分离度分离和定量的 SEC 方法的开发和部分验证。配有 Agilent Bio SEC-3 色谱柱的 Agilent 1260 生物惰性四元液相色谱系统  
[安捷伦出版物 5991-0835EN](#)
- 采用 Agilent Bio SEC-3 色谱柱分离重组人促红细胞生成素 (rEPO)  
[安捷伦出版物 5990-9544CHCN](#)
- 定义最优参数以进行有效的蛋白质大小分离  
[安捷伦出版物 5990-8895EN](#)
- 采用 Agilent 7100 CE 系统通过毛细管凝胶电泳和 UV 检测进行蛋白质表征以测定商品化凝胶的性能  
[安捷伦出版物 5990-7976EN](#)
- 采用 Agilent ProSEC 300S 色谱柱对球蛋白进行静态光散射分析  
[安捷伦出版物 5990-7939EN](#)
- 在 Agilent 1260 Infinity 生物惰性四元液相色谱系统上通过采用 Agilent BioSEC 色谱柱进行体积排阻色谱对单克隆抗体进行表征  
[安捷伦出版物 5990-6414EN](#)
- 在 Agilent 2100 生物分析仪上采用 Agilent Protein 80 和 Protein 230 试剂盒进行蛋白质大小测量和定量  
[安捷伦出版物 5990-5721EN](#)



## 氨基酸分析

由于每一种蛋白质或多肽均具有独特的氨基酸序列和组成，因此从药物发现直至药物生产的整个过程都需要通过氨基酸分析进行蛋白质表征以及细胞培养监测，以确保批次间的一致性。

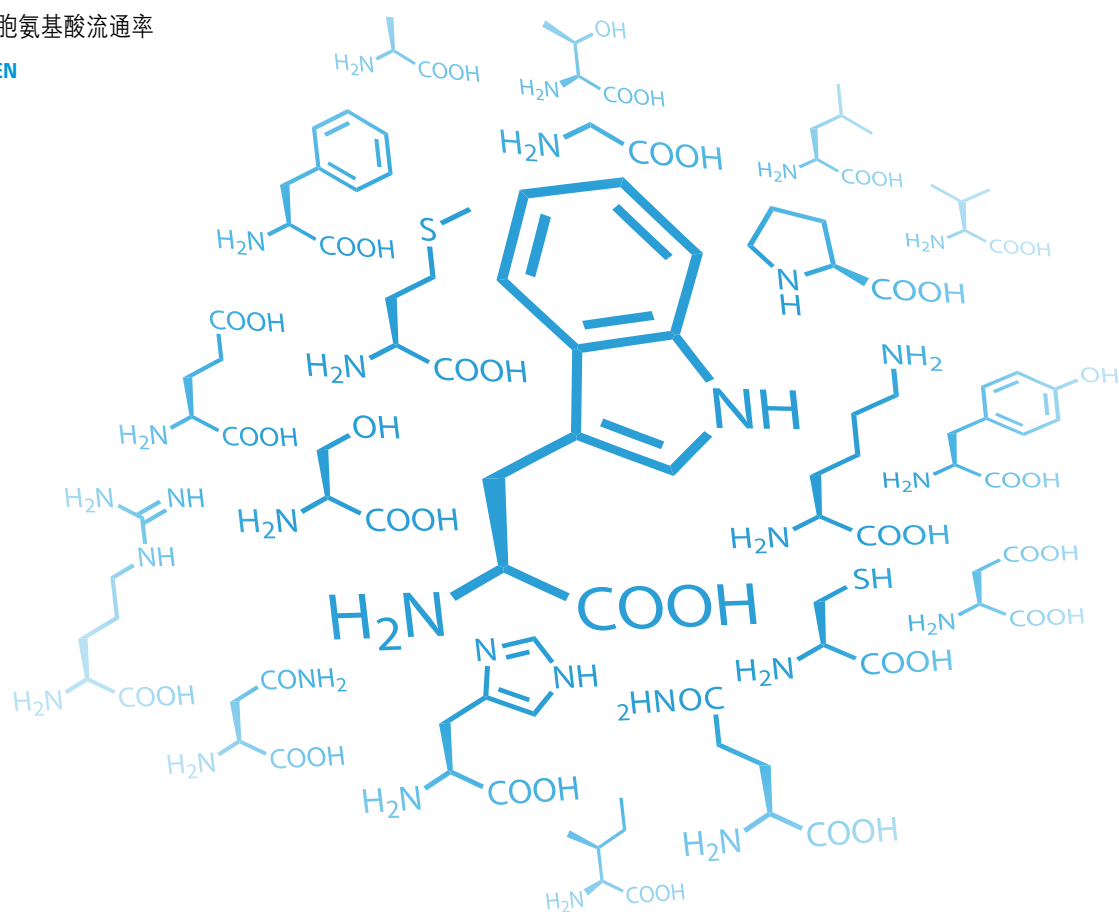
以下应用简报介绍了安捷伦开发的优化解决方案，通过使用液相色谱和高分离度反相色谱柱提供对构成生物药物的氨基酸进行定量和归类所需的数据。

- 适合多种安捷伦液相色谱仪和分离目的、采用 Agilent ZORBAX Eclipse Plus C18 色谱柱的改良氨基酸分析方法

[安捷伦出版物 5990-4547EN](#)

- 使用带自动衍生化的 HPLC 结合吸光度检测快速精确地测定细胞氨基酸流通率

[安捷伦出版物 5990-3283EN](#)



## 生物工艺和发酵监测

发酵、提取和纯化工艺实现合适的效率对于成功生产生物药物至关重要。而适当的分析技术则对生物药物开发和生产期间的有效工艺监测必不可少。生产工艺和监测方法还必须稳定、标准化、可转移并且不依赖于操作人员。

以下应用简报介绍了用于监测生物制药发酵和纯化工艺的准确而可靠的解决方案,它们通过使用创新的 HPLC-Chip/MS、液相色谱系统和独特的色谱柱固定相组合而加以开发。

- 在从生产到纯化的过程中采用 Agilent HPLC-Chip Q-TOF LC/MS 系统表征噬菌体衍生的抗葡萄球菌蛋白 (P128)  
[安捷伦出版物 5990-7952EN](#)
- 采用 Agilent 2100 生物分析仪在纯化期间监测蛋白质命运  
[安捷伦出版物 5990-6153EN](#)
- 用 Agilent Bio-Monolith OA 柱快速测定细胞培养液中的 IgM 并监测纯化过程  
[安捷伦出版物 5989-9674CHCN](#)
- 使用 P200 ScreenTape 对蛋白质纯化过程进行优化和控制  
[安捷伦出版物 5990-9053EN](#)
- 通过 Bio-Monolith 阴离子交换 HPLC 色谱柱对 5 型腺病毒颗粒进行快速分析,用以支持高滴度生产平台的开发  
[安捷伦出版物 5990-5524CHA](#)
- 采用 Agilent Bio-Monolith HPLC 色谱柱在发酵期间快速监测噬菌体生产  
[安捷伦出版物 5990-3247CHCN](#)
- 使用 Agilent Bravo 蛋白质纯化系统和 AssayMAP 蛋白质 A 小柱高通量纯化人 IgG  
[安捷伦出版物 5990-7203EN](#)
- 将单克隆抗体的小规模纯化与分析融合在单台仪器中。采用 Agilent 1260 Infinity 生物惰性四元液相色谱系统进行的高进样量蛋白质纯化  
[安捷伦出版物 5991-1195EN](#)

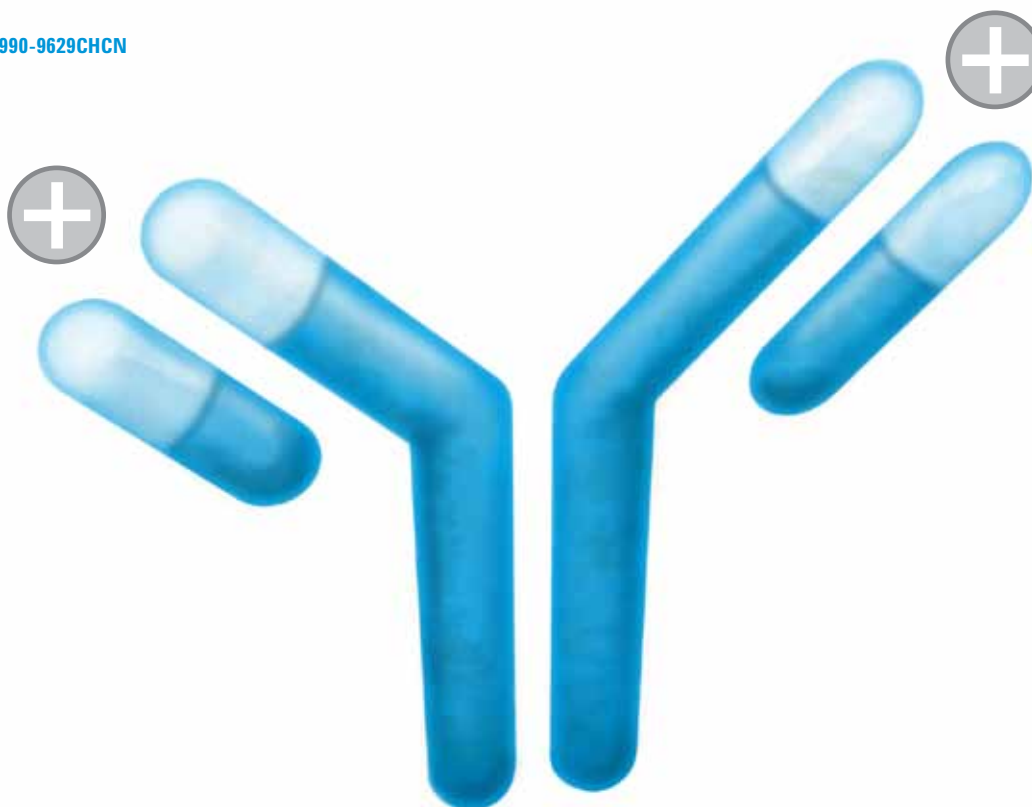


## 电荷异构体

在生物药物的生产和纯化过程中，蛋白质可表现出电荷异质性的变化。这些变化不仅会影响稳定性，还会影响活性。此外，它们还会导致不良免疫反应。在开发过程中对电荷异构体进行鉴定以及在整个生产中对其进行监测，对于生产安全有效的药物至关重要。

在安捷伦科技公司，我们已经开发出了一系列稳定的解决方案，通过使用我们的电泳平台、生物色谱系统和离子交换色谱柱组合来鉴定和监测电荷异构体。

- 在 Agilent Bio MAb NP5 色谱柱上对完整的和 C 端消化的 IgG1 进行分析  
[安捷伦出版物 5991-0895EN](#)
- 采用安捷伦缓冲液顾问软件优化以阳离子交换色谱法进行的蛋白质分离。采用 Agilent 1260 Infinity 生物惰性四元液相色谱系统进行蛋白质分离  
[安捷伦出版物 5991-0565EN](#)
- pH 梯度洗脱改进对单克隆抗体电荷异构体的分离  
[安捷伦出版物 5990-9629CHCN](#)
- 性能验证：通过阴离子交换色谱法进行蛋白质分析。Agilent 1260 Infinity 生物惰性四元液相色谱系统用于高盐缓冲液应用领域的可行性  
[安捷伦出版物 5990-9614EN](#)
- 结合 Agilent 3100 OFFGEL 根据等电点的分级分离和 Agilent 2100 生物分析仪的高灵敏度蛋白质检测对抗体电荷异构体进行监测  
[安捷伦出版物 5990-6521EN](#)
- 通过 Agilent 7100 毛细管电泳系统的毛细管等电聚焦进行单克隆抗体电荷异质性分析  
[安捷伦出版物 5991-1142EN](#)



## 浓度、滴度和定量

准确地对生物药物进行定量的能力对于在生产中开发高产量（滴度）的发酵和纯化工艺至关重要。生物药物的浓度对于确定安全有效的配方和剂量也是重要的。

在安捷伦科技公司，我们已经开发出了一系列可靠的解决方案，通过使用我们的 UV/Vis 系统、用于 Bravo 的 AssayMAP 平台以及液相色谱系统及色谱柱进行常规滴度和浓度测量。

- 将 Agilent Cary 60 用于常规微体积测量的优异线性和重现性  
[安捷伦出版物 5990-9688EN](#)
- 在 Agilent 2100 生物分析仪上采用 Agilent Protein 80 和 Protein 230 试剂盒进行蛋白质大小测量和定量  
[安捷伦出版物 5990-5721EN](#)
- 在 Agilent 2100 生物分析仪上采用高灵敏度 Protein 250 分析试剂盒的定量策略  
[安捷伦出版物 5989-8941EN](#)
- 采用 Agilent AssayMAP Bravo 平台从细胞培养物上清液中纯化抗体  
[安捷伦出版物 5990-9247EN](#)
- 采用 Agilent Bio-Monolith 蛋白质 A HPLC 色谱柱进行快速的人多克隆 IgG 定量  
[安捷伦出版物 5989-9733CHCN](#)

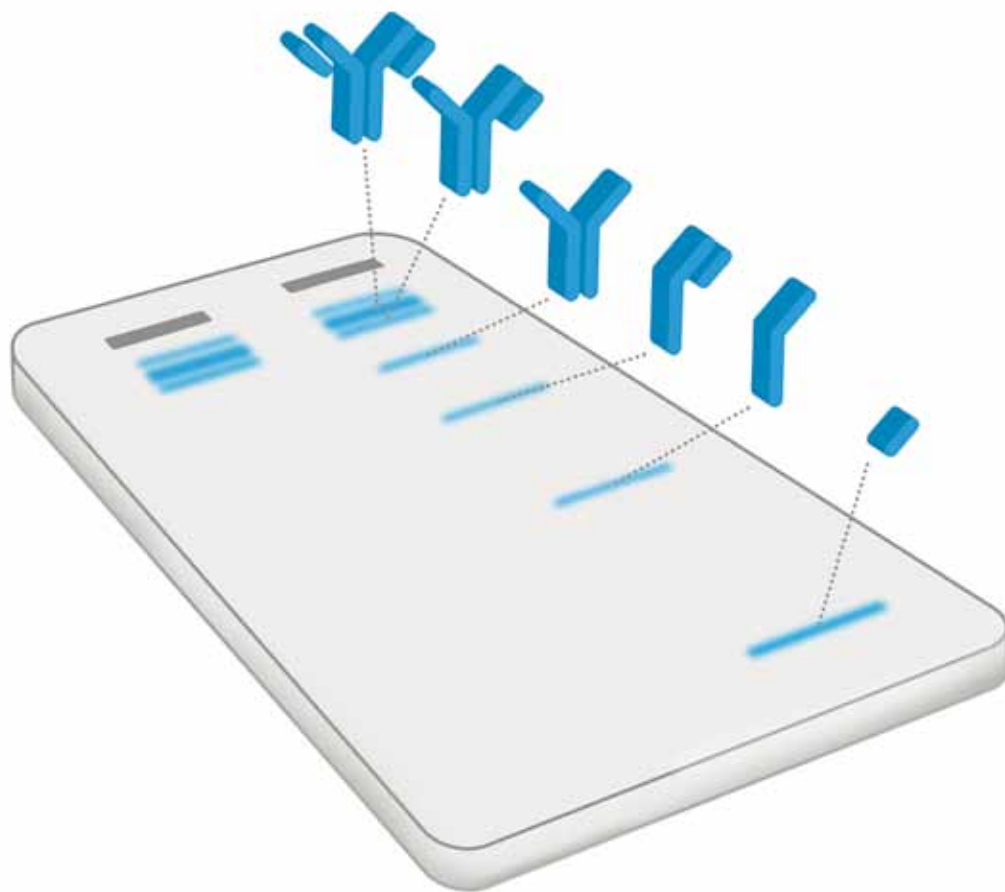


## 降解监测

生物药物是复杂的分子，通常需要特定的条件才能保持稳定与完整。在整个开发过程中，这些分子亟需确定它们的稳定条件以及鉴定在生产中或药品储存不当时可能形成的降解产物。

以下应用简报介绍了可靠的解决方案，通过使用液相色谱系统、各种色谱柱固定相和电泳技术来鉴定降解产物并在整个生产和配方过程中对这些产物进行监测。

- 采用 Agilent ZORBAX RRHD 亚 2  $\mu\text{m}$  300SB-Diphenyl 色谱柱对还原的和完整的单克隆抗体进行超高速、高分离度分离  
[安捷伦出版物 5990-9668CHCN](#)
- 采用安捷伦 ZORBAX 超高压快速高分离度 (RRHD) 300SB-C8 色谱柱对还原的单克隆抗体进行快速 UHPLC 分析  
[安捷伦出版物 5990-9631CHCN](#)
- 采用安捷伦 ZORBAX 超高压快速高分离度 300SB-C8 1.8  $\mu\text{m}$  色谱柱进行完整单克隆抗体的反相分离  
[安捷伦出版物 5990-9016CHCN](#)
- 使用 ZORBAX 超高压快速高分离度 300SB-C3 色谱柱对完整的和还原的单克隆抗体进行超快速谱图分析的反相优化  
[安捷伦出版物 5990-9667CHCN](#)
- 使用反相 Agilent ZORBAX RRHD 300SB-C18 (1.8  $\mu\text{m}$ ) 色谱柱进行重组人促红细胞生成素的快速分离  
[安捷伦出版物 5990-9248EN](#)
- 在 P200 ScreenTape 上使用 NEM 对抗体还原假象的遏制  
[安捷伦出版物 5990-8762EN](#)

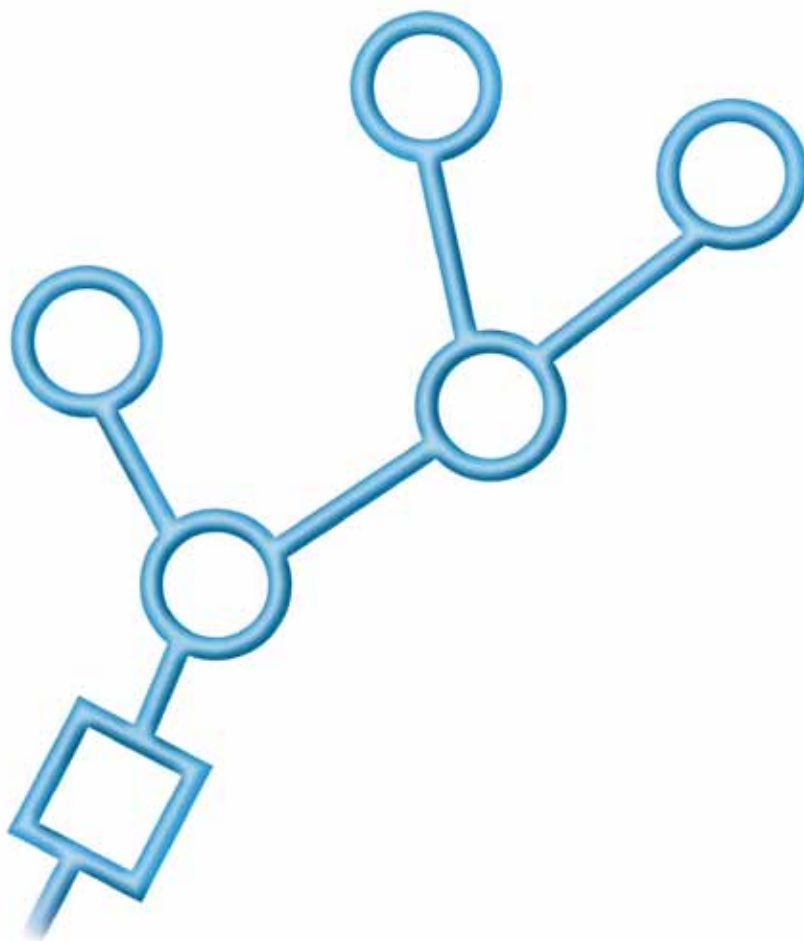


## 糖基化分析

超过 90% 的蛋白质药物含糖基化修饰。这些糖蛋白生物药物包含复杂的寡糖链，这些寡糖链的存在、缺乏、连接位点和相对丰度特征对于药品的效力、药代动力学、免疫原性、折叠和稳定性具有显著影响。

以下应用简报介绍了准确的解决方案，通过使用 mAb-Glyco 芯片技术、LC/MS、液相色谱系统和电泳来表征糖链结构以及监测糖基化谱。

- 灵敏且可重现的人免疫球蛋白 G 糖基化分析。配备荧光检测的 Agilent 1260 Infinity 生物惰性四元液相色谱系统  
[安捷伦出版物 5991-0024EN](#)
- 用于对单克隆抗体中的 N 连接聚糖进行快速全自动表征的 Agilent mAb-Glyco 芯片试剂盒  
[安捷伦出版物 5990-6924EN](#)
- 使用 UHPLC 配合荧光检测对单克隆抗体和其它糖蛋白进行 N-糖链分析。使用配备 Agilent 1260 Infinity 荧光检测器的 Agilent 1260 Infinity 生物惰性四元液相色谱系统  
[安捷伦出版物 5990-9774EN](#)
- 通过与安捷伦精确质量四极杆飞行时间液质联用系统连接的微流体 HPLC-Chip 对单克隆抗体进行糖肽和糖基化分析  
[安捷伦出版物 5990-5190EN](#)
- 通过毛细管电泳和 Q-TOF 质谱法对抗体进行糖肽分析  
[安捷伦出版物 5990-7138EN](#)

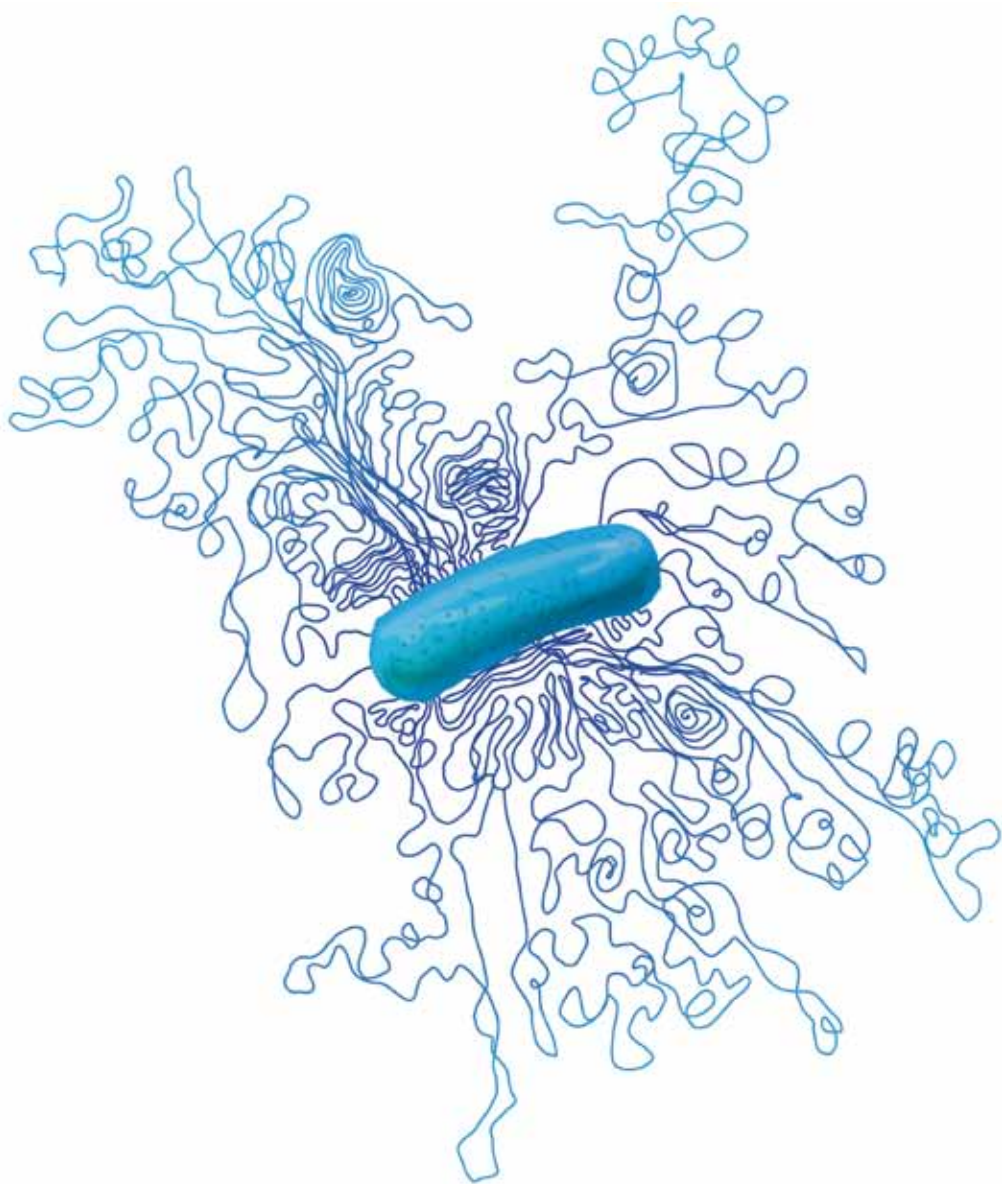


## 宿主细胞 DNA 检测

细菌和哺乳动物细胞通常作为宿主系统用于人治疗性蛋白的生产。纯化工艺的一个重要部分是 DNA 等宿主细胞物质的去除，这些物质在与治疗性化合物一同施用时会存在安全问题。

在安捷伦科技公司，我们已经开发出了可靠的解决方案，使用我们的 qPCR 系统准确测量宿主细胞 DNA。

- 采用 Agilent Mx3005P QPCR 系统检测残留 CHO 宿主细胞 DNA  
[安捷伦出版物 5990-9519EN](#)



## 寡核苷酸杂质分析

合成的寡核苷酸作为有前景的治疗剂已崭露头角，可用于治疗包括病毒感染和癌症在内的多种疾病。人们正在对多类核酸的治疗应用进行研究，如反义寡核苷酸、小干扰 RNA (siRNA) 和适配体。由偶联反应的不完全加帽产生的杂质、产物相关的杂质、起始材料和合成后加工中的杂质必须进行监测、鉴定和去除。

以下应用简报介绍了我们全面的解决方案，通过使用 LC/MS、液相色谱系统和不同色谱柱固定相在整个寡核苷酸合成工艺中鉴定和监测杂质。

- 采用 Agilent TOP-DNA 进行的高性能 DNA 寡核苷酸纯化  
[安捷伦出版物 5990-9006EN](#)
- 将热稳定聚合物色谱柱用于寡核苷酸离子对反相 HPLC 从而延长色谱柱寿命  
[安捷伦出版物 5990-7764EN](#)
- 使用 PL-SAX 强阴离子交换 HPLC 色谱柱对寡核苷酸进行高分离度分离  
[安捷伦出版物 5990-8297EN](#)
- 通过改变温度来增强寡核苷酸传质并改善离子对反相 HPLC 的分离度  
[安捷伦出版物 5990-7765EN](#)
- 采用 Agilent 1290 Infinity 液相色谱系统和 Agilent 6530 精确质量 QTOF LC/MS 对合成寡核苷酸进行快速的杂质谱分析  
[安捷伦出版物 5990-5825EN](#)
- 采用安捷伦 LC/MS 系统表征合成的寡核苷酸  
[安捷伦出版物 5990-3539EN](#)
- 寡核苷酸 — 反义治疗剂的分析  
[安捷伦出版物 5990-3383EN](#)

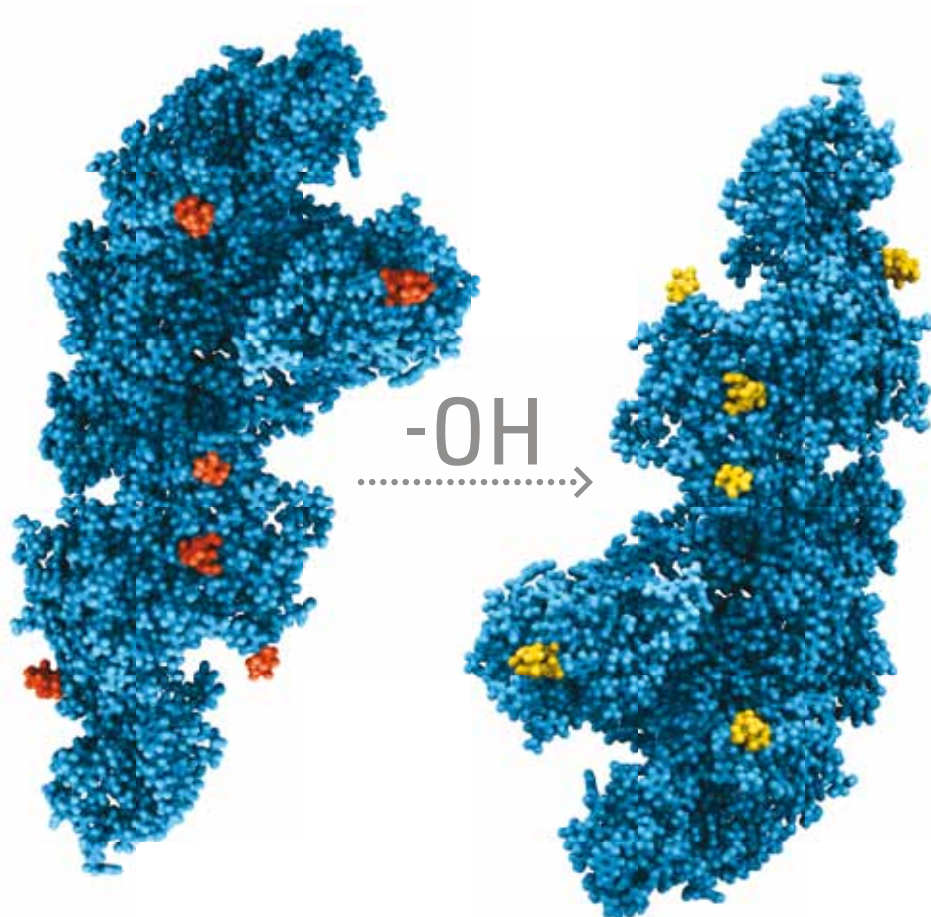


## 氧化

生物药物的氧化会改变其生物活性、半衰期和免疫原性。治疗性多肽和蛋白质中的氨基酸在加工和储存期间易发生氧化，因此必须针对氧化事件进行连续监测。

以下应用简报介绍了准确灵敏的解决方案，通过使用 LC/MS 系统、液相色谱和不同色谱柱固定相来鉴定氧化位点并对氧化程度进行定量。

- 使用 Agilent 1260 Infinity HPLC-Chip/MS 系统与精确质量 6520 Q-TOF LC/MS 联用技术进行单克隆抗体氧化位点的定量  
[安捷伦出版物 5990-8769EN](#)
- 使用反相 Agilent ZORBAX RRHD 300SB-C18 色谱柱分析氧化的胰岛素链  
[安捷伦出版物 5990-7988EN](#)
- 使用 Agilent 1260 Infinity HPLC-Chip/MS 系统与精确质量 6520 Q-TOF LC/MS 联用技术进行单克隆抗体氧化位点的鉴定  
[安捷伦出版物 5990-8768EN](#)



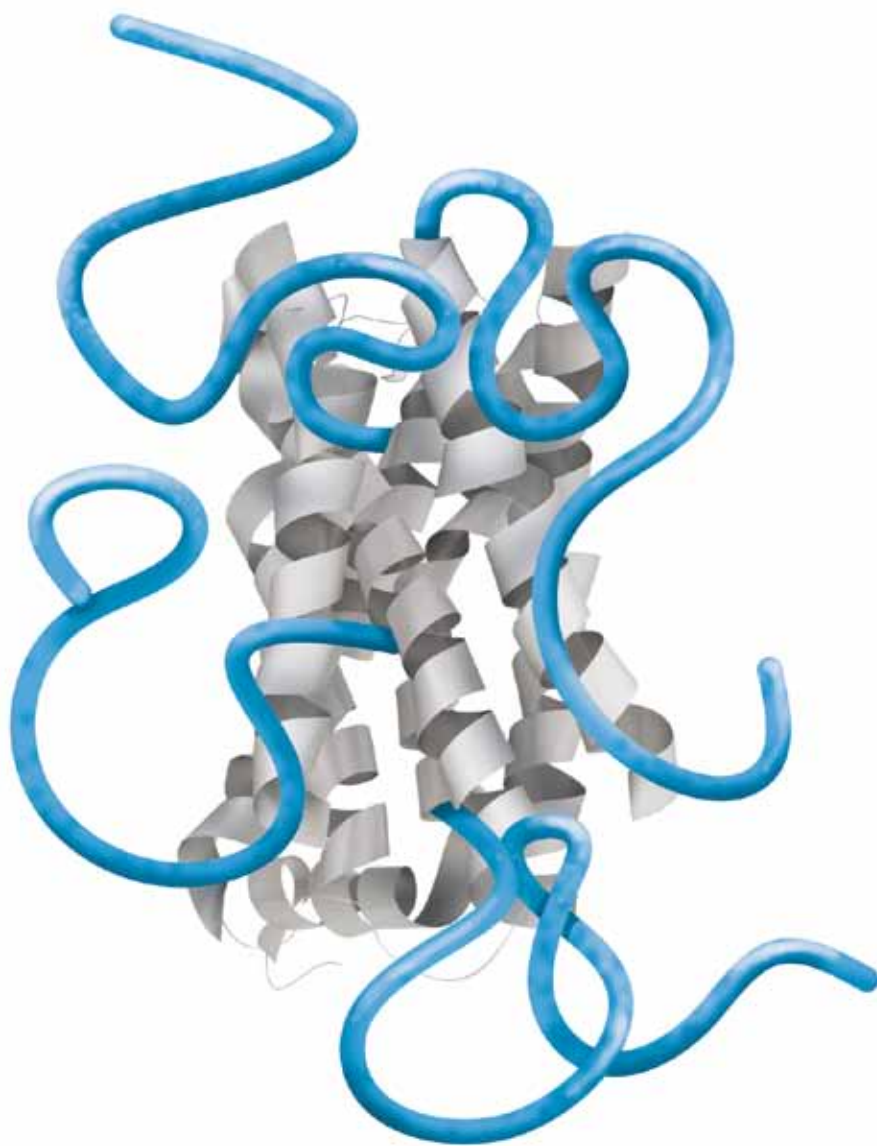
## 聚乙二醇化生物药物

聚乙二醇化是常见的给药技术，它将合成的聚合物聚乙二醇 (PEG) 与蛋白质、多肽或核苷酸药物进行化学键合。监测聚乙二醇化程度对于在聚乙二醇化药物的生物活性、稳定性和免疫原性之间获得平衡具有重要的意义。

在安捷伦科技公司，我们已经开发出了可靠的解决方案，通过使用 2100 生物分析仪和 Protein 230 试剂盒来测定生物药物的聚乙二醇化程度。

- 采用 Agilent 2100 生物分析仪分析聚乙二醇化蛋白

安捷伦出版物 5990-9593EN

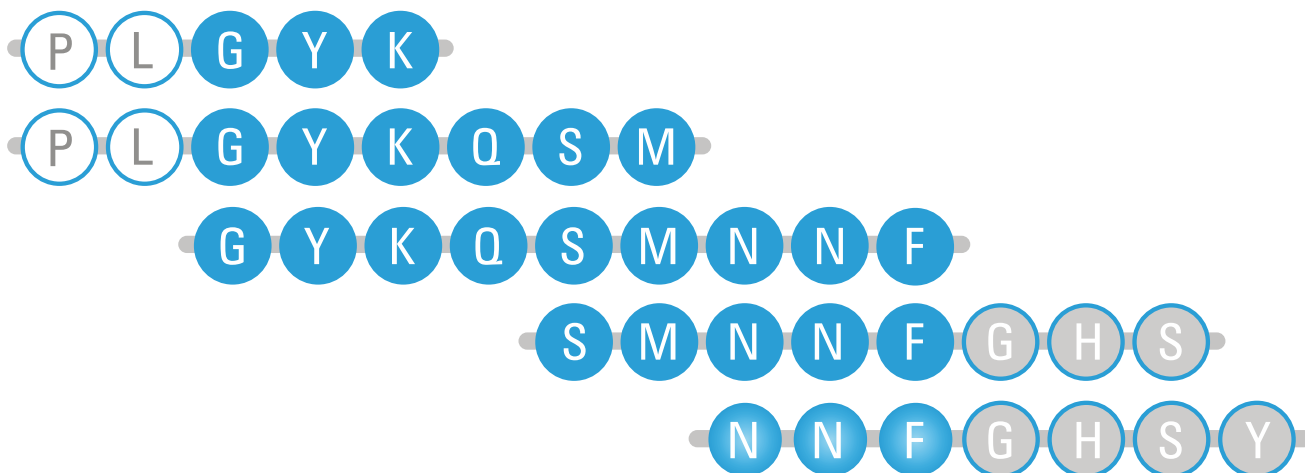


## 蛋白质表征

进行全面的蛋白质表征对于生物治疗药物的质量控制非常关键。这需要能够检测和监测单个氨基酸改变、修饰和降解产物的强大方法。

以下应用简报介绍了全面的测量解决方案，通过使用液相色谱系统及色谱柱、毛细管电泳以及 LC/MS 系统高度准确地确认蛋白质序列、鉴定修饰情况并为 QA/QC 进行常规蛋白质指纹监测。

- 单克隆抗体的 QA/QC：采用 Agilent 1260 Infinity 生物惰性四元液相色谱和 Agilent 1290 Infinity 液相色谱系统进行高分离度肽图分析  
[安捷伦出版物 5991-0524EN](#)
- 使用 1 mm 内径色谱柱优化 Agilent 1290 Infinity 液相色谱系统的性能。增强 UHPLC 进行多肽分析的分离性能  
[安捷伦出版物 5991-0734EN](#)
- 采用 Agilent 1290 Infinity 液相色谱系统提高多肽分析的峰容量  
[安捷伦出版物 5990-6313EN](#)
- 通过与安捷伦精确质量四极杆飞行时间液质联用系统连接的微流体 HPLC-Chip 对单克隆抗体进行肽图分析  
[安捷伦出版物 5990-4587EN](#)
- 用于改善凝血因子 IX 消化的肽图分析峰容量的 UHPLC 方法  
[安捷伦出版物 5990-5991EN](#)
- 使用亚 2  $\mu\text{m}$  色谱柱的具有高分离度的快速肽图分析方法  
[安捷伦出版物 5990-4712EN](#)
- 使用安捷伦 HPLC-Chip 精确质量 LC/MS 技术初步表征单克隆抗体  
[安捷伦出版物 5990-3445EN](#)
- 用于完整蛋白质分子量确认的精确质量 LC/TOF-MS  
[安捷伦出版物 5989-7406EN](#)



## 工艺相关杂质

生物药物的生产包括使用纯化缓冲液、溶剂、生物反应器以及由塑料、不锈钢和其它金属制成的各种设备。最终的生物药物必须不含生产期间存在于缓冲液和溶剂中的所有潜在工艺相关杂质以及从用于生产和纯化药物的硬件中浸出的杂质。

以下应用简报介绍了全面的解决方案，通过使用 ICP/OES、ICP/MS、GC 顶空分析仪和 GC/MS 平台来测定工艺相关杂质，如金属和残留溶剂。

- 采用 Agilent 7700x ICP-MS 根据美国药典草案通则 <232>/<233> 测定药物成分中的元素杂质  
[安捷伦出版物 5990-9365EN](#)
- 采用 Agilent 7697A 顶空进样器进行 USP <467> 残留溶剂分析具有更好的重现性  
[安捷伦出版物 5990-7625CHCN](#)
- 使用静态顶空 GC-FID/MS 对药物中的残留溶剂进行分析的通用方法  
[安捷伦出版物 5989-9726CHCN](#)
- 通过 ICP-MS 进行药物分析：针对元素杂质的新型 USP 测试方法能更好地指示潜在毒性污染物  
[安捷伦出版物 5990-5427EN](#)
- 使用 Agilent 7890A 和低热容 (LTM) 系统快速分析 USP 467 残留溶剂  
[安捷伦出版物 5990-5094CHCN](#)
- 改善残留溶剂分析的保留时间、峰面积重现性和灵敏度  
[安捷伦出版物 5989-6079EN](#)

	VIII B			IB	IIB		
IIB	25 Mn 54.938	26 Fe 55.845	27 Co 58.933	28 Ni 58.693	29 Cu 63.546	30 Zn 65.39	31 Ga 69.723
	43 Tc (98)	44 Ru 101.07	45 Rh 102.91	46 Pd 106.42	47 Ag 107.87	48 Cd 112.41	49 In 114.8
	75 Re 186.21	76 Os 190.23	77 Ir 192.22	78 Pt 195.08	79 Au 196.97	80 Hg 200.59	

欲了解更多信息, 请访问

**[www.agilent.com/chem/biopharma](http://www.agilent.com/chem/biopharma)**

查找当地的安捷伦客户中心:

**[www.agilent.com/chem/contactus:cn](http://www.agilent.com/chem/contactus:cn)**

安捷伦客户服务中心:

免费专线: **800-820-3278**

**400-820-3278** (手机用户)

联系我们:

**[customer-cn@agilent.com](mailto:customer-cn@agilent.com)**

在线询价:

**[www.agilent.com/chem/quote:cn](http://www.agilent.com/chem/quote:cn)**

本资料仅限研究使用。不可用于诊断程序。  
本资料中的信息如有变更, 恕不另行通知。

© 安捷伦科技 (中国) 有限公司, 2012  
2012 年 11 月 28 日, 中国印刷  
5991-1504CHCN



**Agilent Technologies**