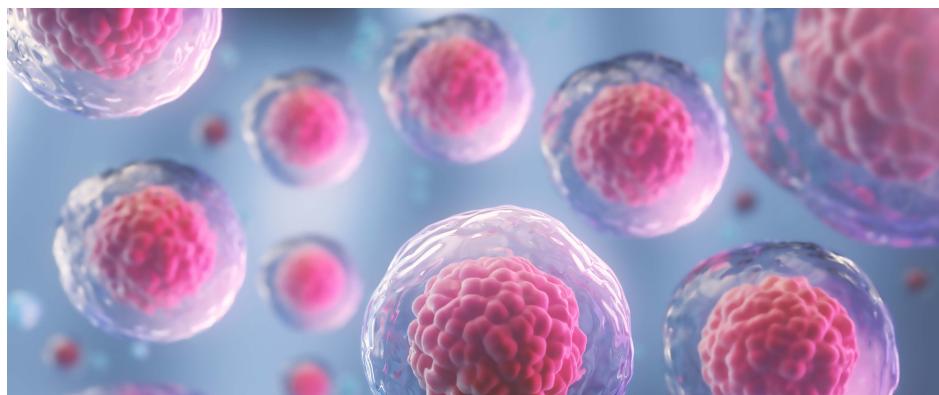


ICP-MS를 사용한 화학적으로 정의된 세포 배양 배지의 원소 분석

Agilent 7900 ICP-MS를 사용한 세포 배지의 개발,
최적화, 생산 및 품질 관리를 위한 다원소 분석법



저자

Yulan Bian, Aimei Zou
Agilent Technologies, Inc.

서론

세포 배양은 바이오 의약품, 백신, 그리고 세포 및 줄기 요법같이 보다 복잡한 치료제(치료법) 등의 제조에 사용되는 주요 기술입니다. 표적 제품을 생산하기 위해 통제된 인공적 환경(일반적으로 생물 반응기)에서 세포가 배양됩니다. 적절한 성장 배지(천연 또는 합성)를 선택하는 일은 이 *in vitro* 프로세스에서 가장 중요한 단계 중 하나입니다. 일반적으로 세포 배양 배지는 아미노산, 비타민, 무기염, 탄수화물 복합물, 지질 및 성장 인자 등으로 구성됩니다. 천연 배지는 로트 간 변동성이 크다는 문제와 함께 미생물 및 바이러스 오염에 대한 우려가 있어 화학적으로 정의된 무혈청 세포 배양 배지(CDM)를 사용하려는 경향이 커지고 있습니다. CDM은 각 배지에 대해 알려진 배지 성분의 배합 농도로 생산됩니다(1).

pH와 삼투압 균형을 유지하기 위해 CDM에 무기염이 첨가됩니다. 더 중요한 점은, 금속 이온이 필수 효소 보조 인자로서 세포 신호 전달 경로에 관여하여 세포의 생물학적 과정을 조절한다는 것입니다. 예를 들어 아연, 구리 및 망간은 단일 클론 항체 글리코실화에 영향을 미치고(2) 아연은 세포 사멸 억제제로 작용합니다(3). 따라서 CDM 내 금속 이온의 일관된 조성은 제품의 바이오 의약품 수율, 품질 및 성능에 매우 중요합니다.

사전 정의된 제조법을 이용함에도 불구하고 CDM의 원소 함량은 다양한 원료 공급원, 포장용기 재료 내의 금속 침출 또는 제조 중 오염으로 인해 생산 배치 간에 차이를 나타낼 수 있습니다. 완제의약품의 품질과 안전성을 보장하기 위해 미국약전(USP) 및 국제의약품규제조화위원회(ICH)와 같은 규제 기관은 가이드라인을 마련해 놓고 있습니다. 이러한 가이드라인에는 환자가 노출될 수 있는 금속 불순물을 포함한 오염 물질에 대한 최대 허용량이 명시되어 있습니다. 그러나 현재 CDM 내 원소의 품질 및 안전 관리에 관한 규정, 지침 또는 표준 분석법은 없는 실정입니다. CDM이 보다 복잡한 바이오 약제 제조법에 사용됨에 따라 생산 수율 및 제품 안전에 미치는 금속의 수준과 영향을 보다 잘 이해해야 하는 필요성이 커질 것으로 전망됩니다.

CDM 내 원소를 식별하고 정량화하기 위해 Agilent 7900 ICP-MS를 사용한 다원소 분석법이 개발되었습니다. 두 개의 무혈청 성장 배지인 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle's Medium) 및 Ham's F-12 배지를 선택했습니다. 기본 배지인 DMEM과 달리 Ham's F-12는 철, 코발트 및 아연으로 강화되는 것으로 알려져 있습니다. 서로 다른 로트, 브랜드 및 배지 유형 간에 비교 분석을 수행했습니다. 이 연구는 CDM 시료 분석에서 7900 ICP-MS가 갖는 감도, 안정성 및 사용 편리성 이점을 잘 보여줍니다. 이 분석법은 CDM의 배지 조성과 정도 관리를 개발하고 최적화하는 데 적합합니다.

실험

시료 전처리

두 제조업체(제조업체 A 및 B라고 함)로부터 세 가지 DMEM 로트를 구입했습니다. Ham's F-12 배지의 또 다른 단일 로트는 제조업체 A로부터 구입했습니다. 미량 금속 등급의 질산(순도 99.999% 이상)은 Sigma Aldrich에서 구입했습니다. Milli-Q 초순수 시스템을 사용하여 얻은 저항 18.2MΩ의 초순수(UPW)를 시료 및 표준물질 준비에 사용했습니다.

2% HNO₃로 10배 직접 희석하여 시료를 준비했습니다. 각 시료를 5g씩 분취하여 50mL 팔콘 튜브에 넣고 2% HNO₃에서 50g으로 희석했습니다.

기기

ORS⁴ 충돌/반응 셀(CRC)을 포함하는 7900 ICP-MS를 분석에 사용했습니다. ORS⁴는 운동 에너지 판별(KED)을 사용하여 일반적인 모든 분석 이온에 통상적으로 발생하는 동중원소 이온 간섭을 제거하는 헬륨(He) 모드에서 작동되었습니다. KED는 더 크거나 더 낮은 에너지의 동중원소 이온을 선택적으로 걸러내어 분석 이온을 더 빠르게 검출할 수 있도록 함으로써 측정 정확성을 크게 향상시킵니다(4).

니켈 샘플링 및 스키머 콘, MicroMist glass concentric nebulizer, 2°C로 냉각된 석영 스프레이 챔버, 2.5mm 인젝터가 달린 석영 토치로 구성된 표준 ICP-MS 시료 도입 시스템이 사용되었습니다. 89-랙 Agilent IAS 자동 시료 주입기를 사용하여 시료를 7900 ICP-MS에 도입했습니다. Agilent ICP-MS MassHunter 소프트웨어에서 범용 응용 분야를 위한 사전 설정 분석법을 선택했습니다. 사전 설정 분석법은 응용에 필요한 플라즈마 조건과 기타 분석 파라미터를 자동으로 설정하여 분석법 개발을 단순화합니다. 표 1에서 음영 처리된 행의 파라미터는 소프트웨어에 의해 자동으로 설정되었으며 렌즈 전압은 모든 원소에 대해 한 번만 자동 조정되었습니다.

표 1. Agilent 7900 ICP-MS 작동 조건. 음영 처리된 파라미터는 ICP-MS MassHunter에서 범용 사전 설정 분석법을 선택하여 자동으로 지정되었습니다.

파라미터	설정
셀 모드	헬륨
RF 출력(W)	1550
스프레이 챔버 온도(°C)	2
샘플링 깊이(mm)	10
운반 가스 유량(L/min)	1.08
Extract 1(V)	0.0
Extract 2(V)	-170.0
오메가 편차(V)	-90
오메가 렌즈(V)	10.6
굴절(V)	2.0
He 가스 유량(mL/min)	5.0
KED(V)	5.0

결과 및 토의

검량, 품질 관리 및 내부 표준물질

아질런트 다원소 표준물질(p/n 5183-4688) 및 단일 스트론튬 표준물질(p/n 5190-8581)을 사용하여 중간 작업용 표준물질과 검량 표준물질을 준비했습니다. 내부 표준물질(ISTD) 용액은 ICP-MS용 애질런트 내부 표준물질 스톡 용액(p/n 5188-6525)으로 준비했습니다. ISTD는 표준 온라인 ISTD 키트를 사용하여 시료에 추가되었습니다.

검량 표준물질은 시료 용액과 일치하도록 2% HNO₃에서 준비했습니다. 주요 원소에 대한 검량 범위는 0, 0.005, 0.01, 0.05, 0.25, 1, 5, 20, 40ppm이었습니다. 그리고 극미량 원소의 범위는 0, 0.05, 0.1, 0.5, 2.5, 10, 50, 200, 400ppb입니다. 주요 및 극미량 원소에 대한 품질관리(QC) 표준물질은 각각 10ppm 및 100ppb로 준비했습니다. ISTD 표준물질은 2% HNO₃에서 100ppb로 준비했습니다. 주요 및 극미량 원소에 대한 대표적인 검량선이 그림 1에 나와 있습니다.

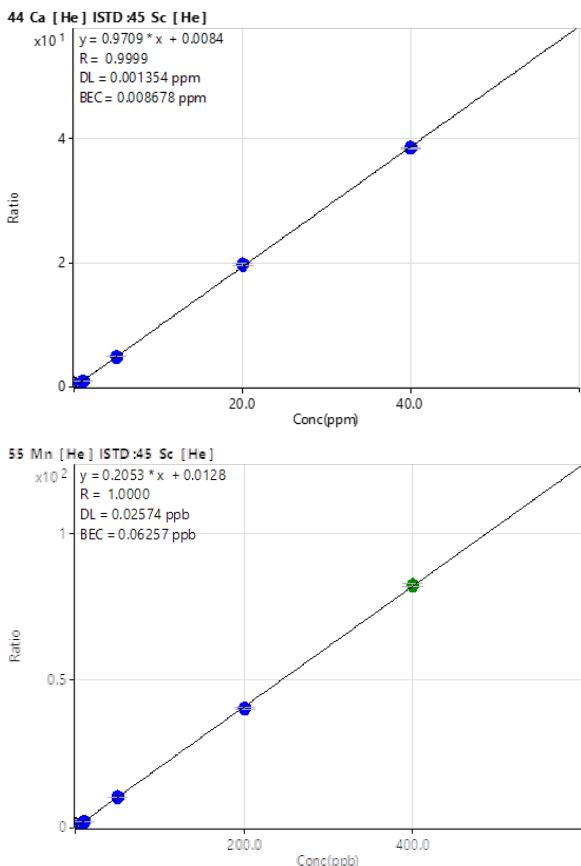


그림 1. 주요 원소인 Ca와 극미량 원소인 Mn에 대한 대표적 검량선.

분석 시퀀스

먼저 검량 표준물질을 분석한 다음 일련의 검량 블랭크와 ICV(Initial Calibration Verification) 용액을 분석했습니다. 이 시료 블록을 반복한 다음 스파이킹 시료 블록을 분석했습니다. 10개 시료마다 CCV(Continuing Calibration Verification) 시료를 분석했습니다.

ICP-MS MassHunter 검량에서 계산된 일반적인 7900 ICP-MS 기기 검출 한계(DL)는 표 2에 나와 있습니다. 검량 계수는 전체 검량 범위에 걸쳐 모든 원소에 대해 우수한 직선성(>0.999)이 얻어졌음을 보여줍니다. 7900의 넓은 측정 범위를 통해 한 번의 실행으로 주요 원소와 극미량 원소를 측정할 수 있습니다.

표 2. 검출 한계 및 검량 계수.

원소	동위원소	단위	DL	R
Mg	24	ppm	0.0002	0.9998
K	39	ppm	0.0023	0.9999
Ca	44	ppm	0.0013	0.9999
Fe	56	ppm	0.0001	0.9998
Al	27	ppb	0.3416	1.0000
V	51	ppb	0.0013	0.9998
Cr	52	ppb	0.0804	0.9997
Mn	55	ppb	0.0257	1.0000
Co	59	ppb	0.0028	0.9998
Ni	60	ppb	0.1056	0.9999
Cu	63	ppb	0.0028	0.9998
Zn	66	ppb	0.0593	0.9999
As	75	ppb	0.0036	0.9999
Se	78	ppb	0.0969	1.0000
Sr	88	ppb	0.0096	0.9998
Cd	114	ppb	0.0004	0.9999
Sb	121	ppb	0.0021	1.0000
Ba	137	ppb	0.0065	1.0000
Tl	205	ppb	0.0003	1.0000
*Pb	208	ppb	0.0005	1.0000

* Pb는 일반적으로 가장 풍부한 세 가지 동위원소인 206, 207 및 208의 합계로부터 보고됩니다.

스파이크 회수율

CDM에 사용할 수 있는 인증표준물질이 없기 때문에 시료 매트릭스를 스파이킹하고 회수율을 측정하여 분석법의 정확성을 평가했습니다. 제조업체 A의 DMEM 시료(로트 2)와 Ham's F-12 시료에 5ppb의 극미량 원소와 5ppm의 주요 원소를 스파이크했습니다. 강화된 세포 배지 시료의 모든 원소에 대한 평균 스파이크 회수율 결과는 95~115% 범위였습니다(표 3). 우수한 스파이크 회수율 데이터는 CDM 내 주요 및 극미량 원소 분석에서 7900 ICP-MS 정량 분석법의 정확성을 입증합니다.

표 3. DMEM A2 및 Ham's F-12의 평균 스파이크 회수율 결과, n=2.

원소	단위	스파이크 레벨	DMEM A2			Ham's F-12		
			비스파이크 시료에서 측정된 농도	스파이크 시료에서 측정된 농도	회수율(%)	비스파이크 시료에서 측정된 농도	스파이크 시료에서 측정된 농도	회수율(%)
Mg	ppm	5	1.97	7.10	103	1.42	6.57	103
K	ppm	5	22.30	27.90	112	12.68	17.85	103
Ca	ppm	5	6.77	12.27	110	1.21	6.57	107
Fe	ppm	5	<DL	5.29	106	0.01	5.28	105
Al	ppb	5	<DL	5.52	110	<DL	5.06	101
V	ppb	5	0.04	5.25	104	0.01	5.14	103
Cr	ppb	5	<DL	5.15	103	<DL	5.13	103
Mn	ppb	5	0.19	5.31	102	<DL	5.17	103
Co	ppb	5	<DL	5.27	105	4.18	8.91	95
Ni	ppb	5	<DL	4.87	97	<DL	4.86	97
Cu	ppb	5	<DL	5.26	105	0.07	5.32	105
Zn	ppb	5	<DL	5.58	112	19.58	25.33	115
As	ppb	5	<DL	5.60	112	<DL	5.47	109
Se	ppb	5	<DL	5.72	114	<DL	5.48	110
Sr	ppb	5	1.94	6.97	101	0.37	5.49	102
Cd	ppb	5	<DL	4.99	100	<DL	4.98	100
Sb	ppb	5	0.03	5.20	103	0.02	5.15	103
Ba	ppb	5	0.29	5.57	106	0.08	5.37	106
Tl	ppb	5	<DL	5.44	109	<DL	5.42	108
Pb	ppb	5	0.02	5.40	108	<DL	5.40	108

장기 안정성 테스트

그림 2는 8시간 분석 시퀀스 전체에서 ISTD 신호의 안정성을 보여줍니다. 모든 시료에 대한 ISTD 회수율은 검량 블랭크 표준물질 값의 80~120% 이내였습니다. 검량 표준물질의 중간점을 CCV 표준으로 사용했습니다.

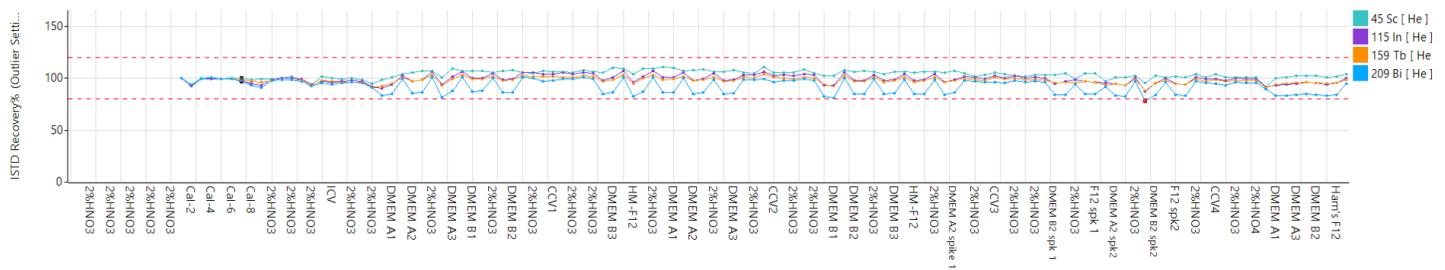


그림 2. Agilent 7900 ICP-MS로 8시간 동안 측정한 ISTD 신호 안정성. 빨간색 점선은 $\pm 20\%$ 를 나타냅니다.

8시간 동안 CCV의 회수율은 그림 3과 같이 모든 원소에 대해 $\pm 10\%$ 이내였습니다. 두 세트의 회수율 결과 모두 7900 ICP-MS의 장기적 견고성과 높은 매트릭스 내성, 그리고 장기간에 걸친 세포 배양 배지 시료 분석에 대한 적합성을 입증합니다.

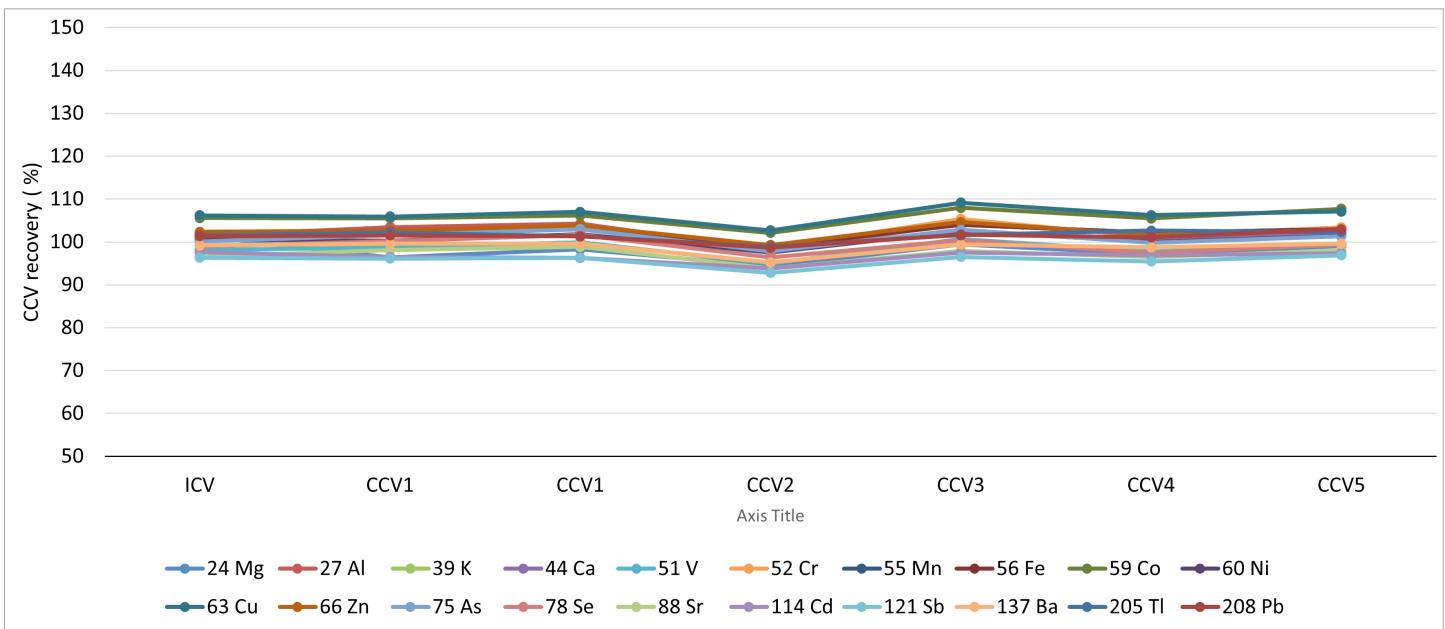


그림 3. 8시간 분석 동안 모든 원소에 대한 CCV 회수율.

정량 시료 분석 결과

DMEM 및 Ham's F-12 시료의 모든 원소에 대한 정량 결과(희석 계수에 대해 보정됨)가 표 4에 나와 있습니다. 검출되지 않은 모든 원소에 대해 DL이 보고되었습니다.

표 4. DMEM 두 브랜드의 세 가지 로트와 Ham's F-12에 대한 평균 정량 결과, n=4.

원소	단위	DMEM						HAM's F-12	
		브랜드 A			브랜드 B				
		Lot 1	Lot 2	Lot 3	Lot 1	Lot 2	Lot 3		
Mg	ppm	19.33 ± 0.72	19.75 ± 0.13	20.00 ± 0.76	17.3 ± 0.41	17.79 ± 0.09	18.58 ± 0.30	14.23 ± 0.31	
K	ppm	220.18 ± 2.62	223.00 ± 1.25	222.98 ± 1.25	223.31 ± 5.38	218.29 ± 1.15	220.56 ± 2.46	126.88 ± 3.23	
Ca	ppm	70.25 ± 0.99	67.70 ± 0.30	68.35 ± 2.61	65.40 ± 1.25	66.47 ± 0.26	69.27 ± 0.65	12.06 ± 0.29	
Fe	ppm	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.12 ± 0.003	
Al	ppb	<3.41	<3.41	<3.41	<3.41	<3.41	<3.41	<3.41	
V	ppb	0.20 ± 0.01	0.35 ± 0.01	0.34 ± 0.02	0.09 ± 0.01	0.09 ± 0.02	0.09 ± 0.01	0.13 ± 0.01	
Cr	ppb	<0.80	<0.80	<0.80	<0.80	<0.80	<0.80	<0.80	
Mn	ppb	<0.25	1.93 ± 0.08	3.36 ± 0.17	1.64 ± 0.09	1.98 ± 0.09	3.16 ± 0.07	<0.25	
Co	ppb	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	41.81 ± 4.23	
Ni	ppb	<1.05	<1.05	<1.05	<1.05	<1.05	<1.05	<1.05	
Cu	ppb	<0.03	<0.03	<0.30	0.76 ± 0.09	<0.030	<0.030	0.74 ± 0.001	
Zn	ppb	<0.59	<0.59	<0.59	21.64 ± 1.01	21.07 ± 0.33	23.28 ± 0.54	195.83 ± 1.74	
As	ppb	0.20 ± 0.03	0.23 ± 0.02	0.25 ± 0.01	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03	
Se	ppb	<0.96	<0.96	<0.96	<0.96	<0.96	<0.96	<0.96	
Sr	ppb	30.97 ± 0.69	19.36 ± 0.26	21.01 ± 0.86	21.85 ± 0.8	21.62 ± 0.24	23.61 ± 0.22	3.69 ± 0.06	
Cd	ppb	<0.004	<0.004	<0.004	0.05 ± 0.002	0.05 ± 0.002	0.04 ± 0.004	<0.004	
Sb	ppb	0.21 ± 0.01	0.29 ± 0.02	0.33 ± 0.01	0.21 ± 0.02	0.20 ± 0.02	0.26 ± 0.02	0.21 ± 0.01	
Ba	ppb	3.02 ± 0.05	2.93 ± 0.07	3.07 ± 0.05	0.91 ± 0.06	0.89 ± 0.03	0.57 ± 0.08	0.76 ± 0.05	
Tl	ppb	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	<0.003	
Pb	ppb	0.10 ± 0.03	0.16 ± 0.008	0.22 ± 0.005	0.20 ± 0.005	0.28 ± 0.005	0.18 ± 0.008	<0.005	

세포 배지의 주요 원소

표 4의 결과는 DMEM의 두 브랜드에서 주요 원소의 농도 프로파일이 유사하다는 것을 보여줍니다. 로트 간 결과로부터 DMEM의 주요 원소 농도는 동일 브랜드의 로트 간에 4% 미만의 편차로 일관성이 있음이 입증되었습니다. 브랜드 A는 그림 4와 같이 브랜드 B보다 로트 간 일관성이 약간 더 나은 것으로 보입니다. pH와 삼투압몰농도를 유지하기 위해 주요 원소가 완충액 염 형태로 배지에 첨가됩니다. 로트 간에 배지 pH와 삼투압몰농도를 일관되게 유지하는 일은 세포 성장을 위한 안정적인 세포 배양 환경을 만드는 데 기본적입니다.

여러 유형의 배지를 비교할 때 DMEM 및 Ham's F-12의 주요 원소 프로파일 간에 명확한 차이가 있음을 관찰할 수 있습니다. Ham's F-12는 데이터에 표시된 것처럼 Fe로 강화되었지만 DMEM에서는 Fe가 검출되지 않았습니다. K와 Ca의 농도는 DMEM보다 Ham's F-12에서 훨씬 낮았습니다. 차이의 원인은 각 배지의 특정 용도에서 찾을 수 있습니다. DMEM은 일반적인 사용을 위한 기본 배지인 반면 Ham's F-12는 원래 중국 햄스터 난소 및 폐 세포 복제에 사용하기 위해 개발되었으며, 후자의 경우 이온성이 약한 환경이 유리할 수 있습니다.

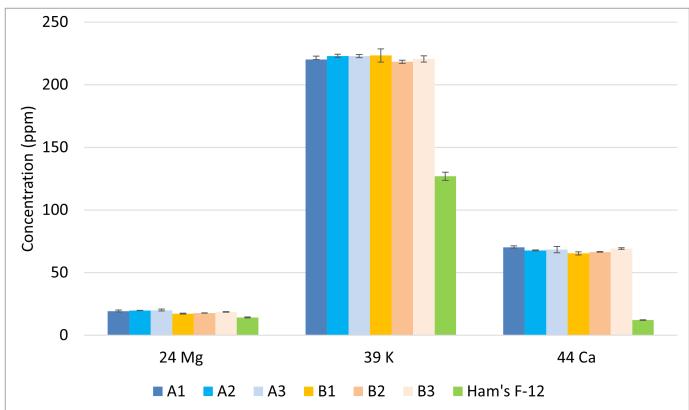


그림 4. 모든 세포 배지 시료에서 Mg, K 및 Ca의 비교. A1, A2 및 A3은 제조업체 A의 DMEM 로트를 나타냅니다. B1, B2, B3는 제조업체 B의 DMEM 로트를 나타냅니다.

세포 배지 내 극미량 원소

두 DMEM 브랜드 간의 가장 주목할 차이점은 그림 5에 나타낸 것처럼 브랜드 B에는 Zn이 있지만 브랜드 A에는 Zn이 없다는 것입니다. 문헌에 따르면 Zn은 중요한 세포 생화학적 과정에 관여합니다(3). 브랜드 B DMEM 시료 내 Zn 농도는 배지의 성능을 향상시키기 위해 강화되었음을 시사합니다. 줄기 세포 생산을 지원하는 Sr(5)은 모든 DMEM 시료에서 유사한 수준으로 검출되었습니다.

두 가지 유형의 세포 배지 내 Co, Zn 및 Sr의 농도에는 뚜렷한 차이가 있었습니다(그림 5). Ham's F-12에서 Co와 Zn의 농도가 상대적으로 높을 것으로 예상되었는데, 이러한 원소는 CHO 세포 및 기타 암세포의 성장을 향상시키는 무기 영양소로 사용되기 때문입니다. Sr은 Ham's F-12에서도 검출되었지만 DMEM에 비해 농도는 낮았습니다.

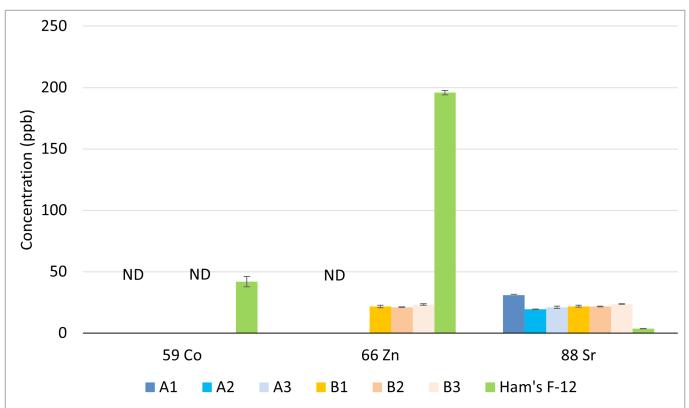


그림 5. DMEM 및 Ham's F-12 세포 배지 시료 내 Co, Zn 및 Sr 비교. ND = 검출되지 않음, DL 미만의 농도.

V, Mn, As, Cd, Sb, Ba 및 Pb와 같이 낮은 또는 ppb 미만 농도로 검출된 기타 원소는 배지를 준비하는 데 사용되는 원료에서 유입된 불순물일 수 있습니다. DMEM에서 이들 원소의 농도를 로트 간에 비교해 보면 약간의 일관성이 있습니다. 예를 들어, As와 Ba는 DMEM 브랜드 A의 세가지 로트에서 각각 약 0.2 및 3.0ppb로 검출되었습니다. 더 많은 로트로부터 충분한 데이터를 수집한다면 세포 배지의 QC를 위한 벤치마크로 사용할 통계적 신뢰성으로 참조 극미량 원소 프로파일을 구성할 수 있을 것입니다.

IntelliQuant를 사용한 반정량 데이터

ICP-MS MassHunter의 사전 설정 분석법은 스캔을 선택 해제하지 않는 한 He 모드(6)에서 IntelliQuant Quick Scan 획득을 사용하여 시료에 대한 전체 질량 스펙트럼 데이터를 자동으로 획득합니다. IntelliQuant에는 특별한 설정이나 별도의 검량이 필요하지 않으므로 분석이 간소화됩니다. IntelliQuant는 단 2초의 추가 측정 시간만으로 모든 시료에서 전체 질량 스펙트럼 데이터를 자동으로 수집하므로 분석 작업자는 시료에 어떤 원소가 있는지 빠르게 확인할 수 있습니다. IntelliQuant 데이터는 He 모드에서 수집되기 때문에 분석물에 일반적인 동중원소 이온 중첩이 없어 데이터 품질이 보장됩니다.

이 연구에서는 각 세포 배지 시료에 대해 IntelliQuant 데이터를 수집했습니다. 데이터는 그림 6과 같이 주기율표 히트맵 보기에 표시할 수 있습니다. 원소의 색상 강도가 측정된 농도를 나타내는데, 어두운 색상이 높은 농도에 해당합니다. Na, K, P, S, Cl 등의 원소는 정량 분석법에 포함되지 않았지만 DMEM에서 IntelliQuant에 의해 식별 및 반정량화되었습니다. 분석 작업자는 IntelliQuant 데이터를 사용하여 시료 간 변동을 신속하게 확인하고 시료에서 예상치 못한 원소의 존재를 식별할 수 있습니다. DMEM B3에 비해 HAM's F-12에서 더 높은 수준의 Fe, Co, Cu 및 Zn이 관찰되었는데(그림 6), 이는 전체 정량 결과와 일치합니다(표 4).

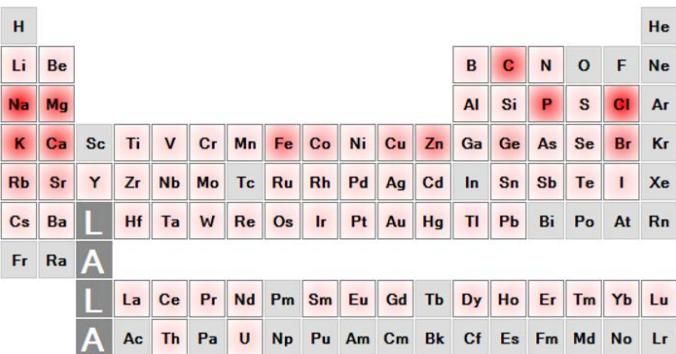
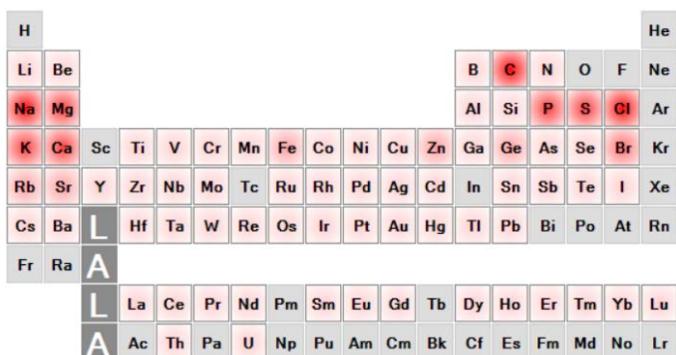


그림 6. DMEM B3 시료(상단) 및 Ham's F-12(하단)에 대해 수집된 ICP-MS IntelliQuant 데이터의 주기율표 히트맵 보기.

결론

이 연구는 화학적으로 정의된 세포 배양 배지(CDM)의 미량 및 주요 원소를 분석하는 목적에서 Agilent 7900 ICP-MS의 견고성, 감도 및 안정성이 탁월함을 잘 보여주었습니다. 사전 정의된 범용 사전 설정 분석법을 사용하여 DMEM 및 Ham's F-12 분석을 위한 분석법 개발을 단순화하는 한편, 자동 튜닝을 사용하여 작업자 경험에 관계없이 재현성있는 성능을 보장했습니다.

모든 데이터는 He-KED 모드에서 ORS⁴를 사용하여 7900으로 수집했으며, 이를 통해 모든 분석물에서 일반적인 동중원소 간섭을 효과적으로 없앴습니다. 강화된 세포 배지 시료에서 모든 원소의 스파이크 회수율이 95~115% 사이인 것으로부터 정량 분석법의 정확성이 입증되었습니다. IntelliQuant 반정량 데이터는 분석법의 일부로 He-KED 모드에서도 수집되어 시료에 존재하는 모든 원소와 그 농도 수준을 시각적 "주기율표" 개요로 제공했습니다. 8시간 동안 ISTD 및 CCV 측정이 안정적으로 유지된 것은 ICP-MS 플라즈마의 견고성과 기기의 매트릭스 내성이 우수하기 때문이었습니다. 기기의 안정성은 QC 실패와 시료 재분석의 필요성을 줄이기 때문에 실험실 생산성에 중요합니다.

CDM의 원소 조성을 완전하게 이해하면 배지 제조업체에서 세포 성장 배지의 조성을 최적화하고 기존 제품의 품질을 보장하는데 도움이 됩니다. 최종 바이오 치료제의 안전성, 수율 및 효능을 보장하려면 CDM 제형을 고품질로 일관되게 유지하는 것이 중요합니다.

참고 문헌

1. Tatsuma Yao, Yuta Asayama, Animal-cell culture media: History, characteristics, and current issues. *Reproductive Medicine and Biology*, 16(2), 2017, 99–117
2. Melissa M. St. Amand et al. Identification of manipulated variables for a glycosylation control strategy. *Biotechnology and Bioengineering*, 111(10), 2014, 1957–1970
3. Ryan J. Graham et al. Zinc supplementation improves the harvest purity of β-glucuronidase from CHO cell culture by suppressing apoptosis. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104, 2020, 1097–1108
4. Octopole Collision/Reaction Cell and Helium mode, Agilent publication, [5994-1172EN](#)
5. V. Nardone et al. In Vitro Effects of Strontium on Proliferation and Osteoinduction of Human Preadipocytes. *Stem Cells International* (Special Issue), 2015, 12
6. Agilent ICP-MS IntelliQuant Software, Agilent publication, [5994-1677EN](#)

www.agilent.com/chem/7900icp-ms

DE68217309

이 정보는 사전 고지 없이 변경될 수 있습니다.

© Agilent Technologies, Inc. 2022
한국에서 인쇄, 2022년 10월 25일
5994-5355KO

한국애질런트테크놀로지스(주)
대한민국 서울특별시 서초구 강남대로 369,
A+ 에셋타워 9층, 06621
전화: 82-80-004-5090 (고객지원센터)
팩스: 82-2-3452-2451
이메일: korea-inquiry_lsca@agilent.com

