



赛笠生物

创新药临床前成药性评价手册

HANDBOOK OF PRECLINICAL DRUG DEVELOPMENT
EVALUATION OF INNOVATIVE DRUGS

为生命科学
创造不尽可能

为生命科学创造不尽可能

IMAGE INFINITE POSSIBILITIES
FOR LIFE SCIENCE

ABOUT SAILY

关于赛笠

上海赛笠生物科技有限公司成立于2015年，以“持续为客户和员工创造更高价值”为使命，服务于创新药物研发领域，致力成为全球具有竞争优势的制药企业服务商。

公司已建成超过1000平方米的研发实验室，并拥有具备丰富行业经验的生物医药研发及临床项目服务团队，可为行业客户提供高效专业、符合法规要求的原代细胞制备分离，创新药临床前成药性评价以及临床项目服务。





SERVICE ADVANTAGES

服务优势

服务资质

- ★ **1000+**平方米研发实验平台
- ★ 按照**GMP**标准建设的实验室
- ★ **BSL-2**病原微生物实验室
- ★ 上海市高新技术企业
- ★ GB/T 19001-2016/ISO :2015质量管理体系认证
- ★ **58**项自主专利技术

技术平台:

- ★ 免疫生物学平台
- ★ 细胞生物学平台
- ★ 分子生物学平台

专业高效:

- ★ 稳定合规的免疫细胞分离，缩短实验周期，保证结论的一致性
- ★ 预筛免疫应答更好的捐献者，加速研发进程，降低研发成本
- ★ 可以根据客户需求提供定制化服务并保证交付周期

安全合规:

- ★ 项目服务安全合规
- ★ 满足新药申报合规性文件要求

为生命科学创造不尽可能

IMAGE INFINITE POSSIBILITIES
FOR LIFE SCIENCE



CONTENTS

目录

P04 特色样本的功能验证平台
FUNCTIONAL VERIFICATION PLATFORM
FOR FEATURED SAMPLES

- 中性粒细胞/嗜酸性粒细胞
- 全血/血清/血小板/红细胞
- 基于疾病特色样本的体外药效检测
- 辐照PBMC

P12 抗体药物的体外药效检测平台
IN VITRO DRUG EFFICACY ASSAY PLATFORM
FOR ANTIBODY DRUGS

- 亲和力检测
- 稳定性检测
- 体外药效检测
- 安全性检测

P26 抗体发现平台
ANTIBODY DISCOVERY PLATFORM

- 平台优势
- 服务内容

P28 细胞诱导扩增平台
CELL INDUCED AMPLIFICATION SERVICE

- T细胞激活扩增服务
- NK细胞激活扩增服务
- 单核细胞诱导服务

FUNCTIONAL VERIFICATION PLATFORM FOR FEATURED SAMPLES

特色样本的功能验证平台

赛笠具备临床采集合规高效和特色样本制备稳定严格的优势，可提供分离及体外服务一站式方案，成为各类相关适应症药物研发的最佳拍档。

★ 服务优势：

- **快速：**提前完成伦理申报，加速研发进展。
- **成熟：**体外功能验证平台成熟，保证结论一致性。
- **合规：**特色样本稳定合规，满足新药申报流程。



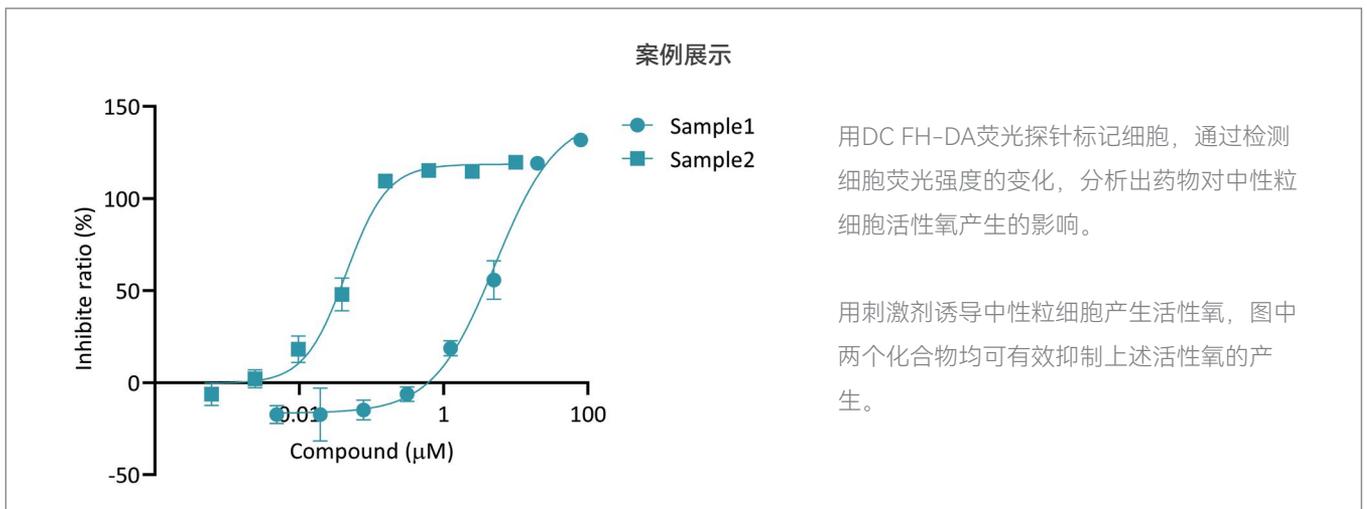
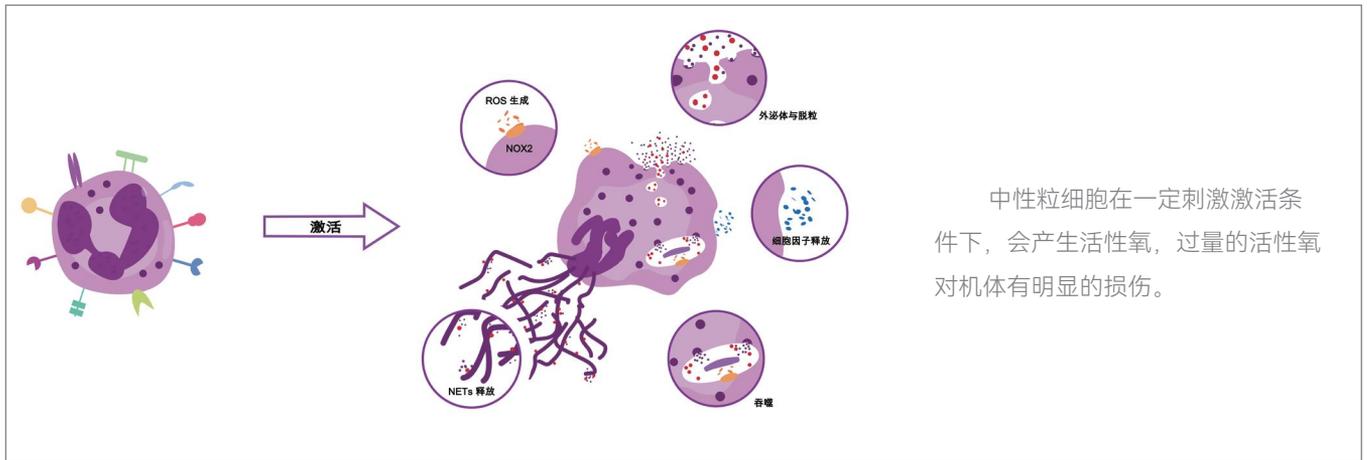
★ 服务内容:

中性粒细胞/嗜酸性粒细胞

作为抵御入侵病原体的第一道防线，中性粒细胞通过多种途径发挥抵御病原体的作用，同时在自身免疫疾病及肿瘤治疗等多方面发挥作用。在离体状态下，中性粒细胞极不稳定，在血液中的平均寿命约为12-24h。赛笠可提供合规稳定的样本来源解决此方面研究的痛点。通过研究嗜酸性粒细胞在过敏性疾病的作用和机制，可以寻找更多的治疗过敏性疾病的新靶点，对指导临床诊断和治疗有重要意义。

特色样本	服务内容
中性粒细胞	活性氧检测
中性粒细胞、嗜酸性粒细胞	迁移趋化检测
中性粒细胞、嗜酸性粒细胞	ADCC效应检测

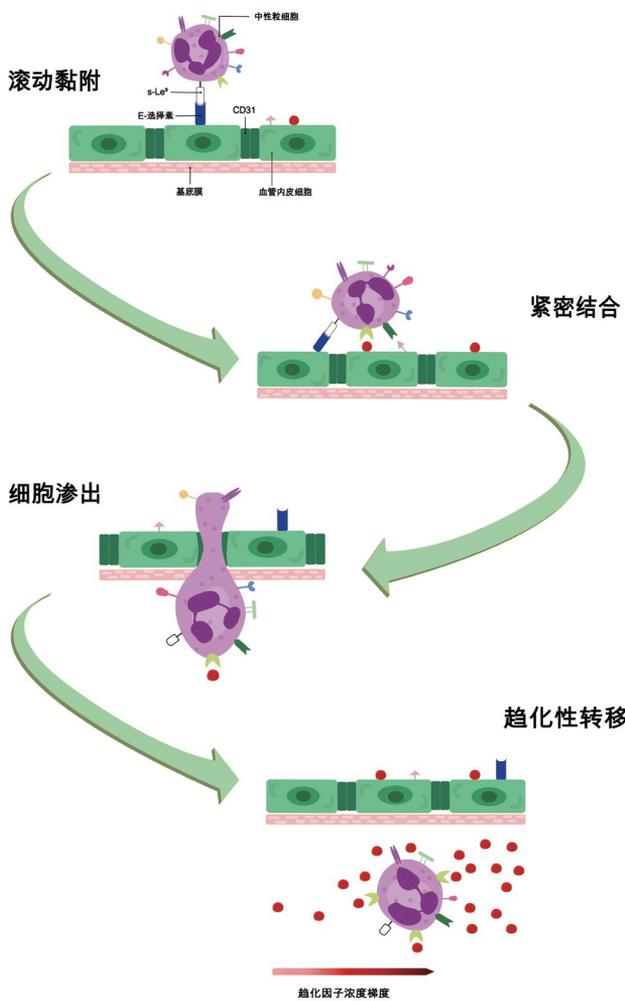
• 基于中性粒细胞的活性氧检测



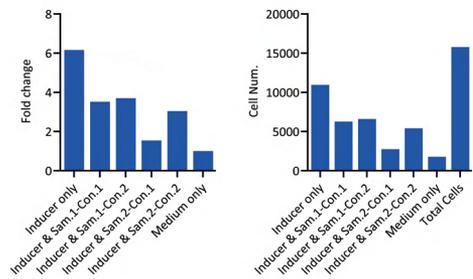
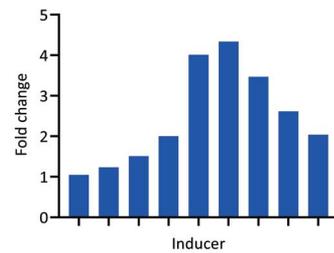
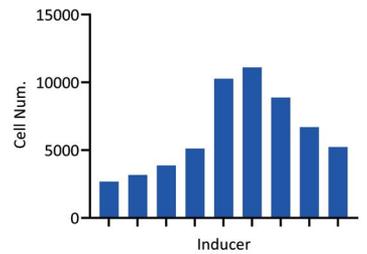
• 基于中性粒细胞的迁移趋化检测

中性粒细胞在一定条件刺激下，很容易向病变部位迁移趋化，如病原体感染部位或过敏原过敏部位，大量的中性粒细胞在病变部位富集，可能会导致该器官或组织受损。

案例展示



用Transwell的方法，分析刺激物或抑制剂对中性粒细胞迁移的促进或抑制效果；



高浓度的诱导剂对细胞有毒性，低浓度的诱导剂可以剂量依赖的刺激中性粒细胞向下室迁移；在合适浓度的诱导剂刺激下，两个药物可以明显地抑制中性粒细胞向下室迁移。

全血

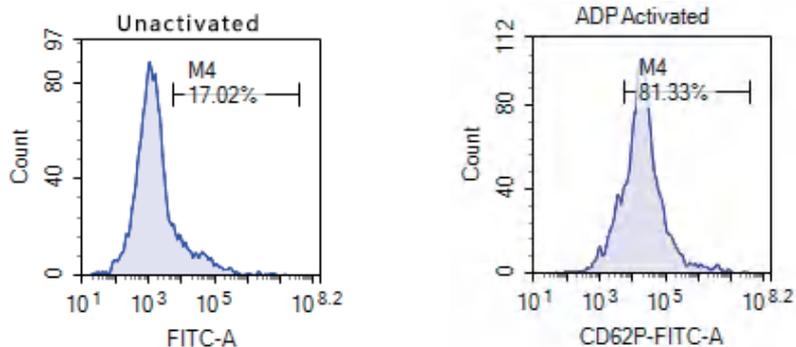
无论是小分子药物，抗体类药物，免疫调节剂类药物，疫苗类药物均可通过使用人全血中特定的细胞亚群或者组分，直接进行或者作为替代标志物进行药效学评估。赛笠可根据客户需求，利用全血样本进行定制服务，保证样本的时效性跟检测的稳定性。

成药性评价	特色样本	服务内容
药效评价	全血、血清、血小板	流式筛选、细胞杀伤、细胞内吞、增殖抑制、磷酸化检测、细胞因子检测、ELISPOT细胞免疫效果检测、酶活检测、血小板凝聚检测等。
安全性评价	全血、血清、红细胞	细胞因子释放、FACS Binding检测、红细胞凝集实验等。
稳定性评价	全血、血清	Binding ELISA、半衰期与降解速率检测

案例展示

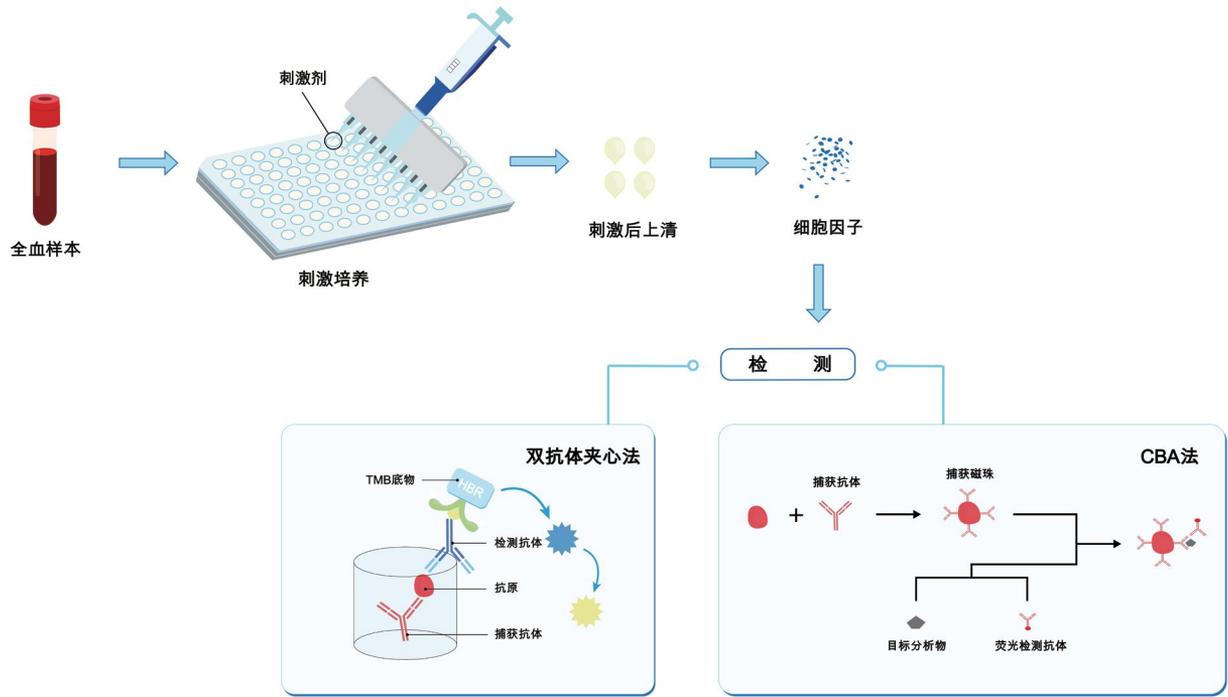
• 血小板活化检测

体外血小板激活检测的难点是在血液采集和样品处理过程中尽量减少对血小板的人工刺激。赛笠专业化的特色样本平台可以解决该痛点，使用流式细胞术来测定体外激活前后人血小板细胞表面上表达的 P- 血清素 (CD62P) 水平。本检测方案的 CD62P测定值可用于评估血小板完整性和活化状态、鉴定混合型血细胞群内的血小板、监控特定方法引入的血小板的非特异性活化作用。



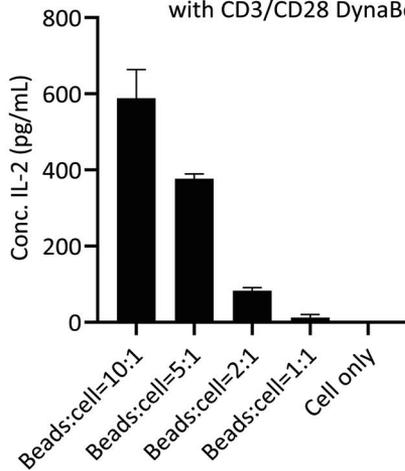
一定浓度的ADP刺激，可以明显诱导血小板激活，CD62P的表达明显增加。

• 细胞因子释放检测

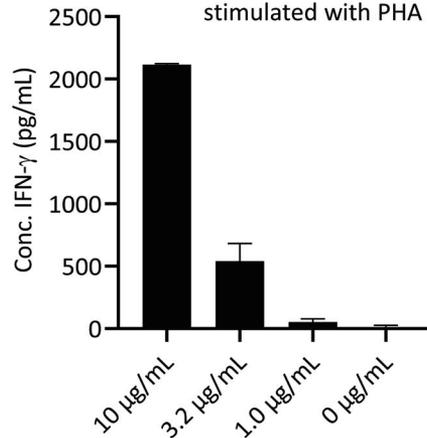


案例展示

hIL-2 ELISA test of Whole Blood stimulated with CD3/CD28 DynaBeads



hIFN-γ ELISA test of Whole Blood stimulated with PHA

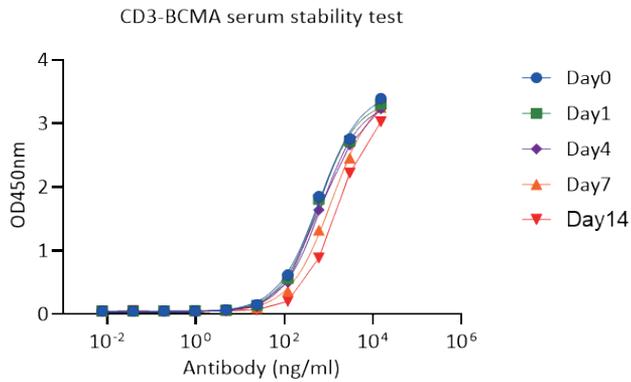


全血样本使用不同浓度CD3/CD28 Dynabeads 或 PHA刺激；
ELISA方法检测上清中的IL-2和IFN-γ的分泌水平，结果呈现剂量依赖关系。

• 血清稳定性

血清作为更接近人体微环境的样本，是体外药物稳定性评价的理想选择之一。在血清中存在着多种水解酶，倘若待研究的化合物对这些酶中的某种具有亲和力，并且在合适的位置上具有可被水解的基团，那么该化合物在血清中就能被分解，从而影响生物测试结论的准确性或者使其在体内达不到有效的治疗浓度。

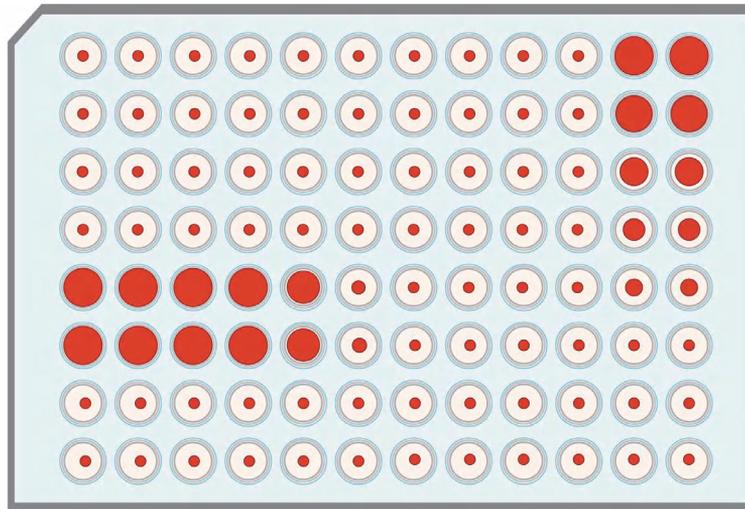
赛笠结合自身临床特色样本优势，可为客户提供体外候选药物稳定性检测。



通过Binding FACS检测，待测抗体在血清中至少可以稳定14天。

• 红细胞凝集实验

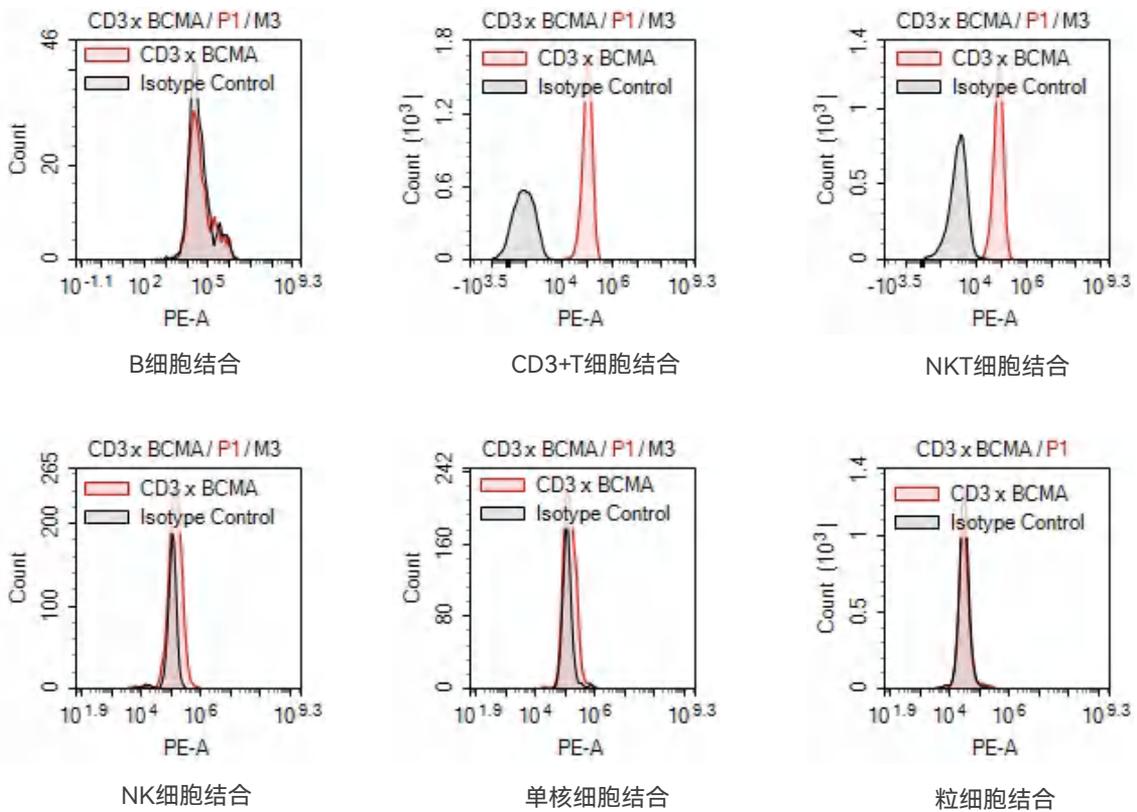
红细胞凝集为由机械、热、化学或生物因素引起的红细胞破裂和血红蛋白逸出现象，又称红细胞溶解。凝集实验是血液学检测一项非常有意义的筛选试验，是药物进入市场前进行的安全性评价中的重要部分。



候选药物能够抑制红细胞凝集（示意图）

• CD3双抗与全血中不同免疫细胞结合检测

CD3双抗与全血中与不同免疫细胞特异性结合能力不同。



基于疾病特色样本的体外药效检测

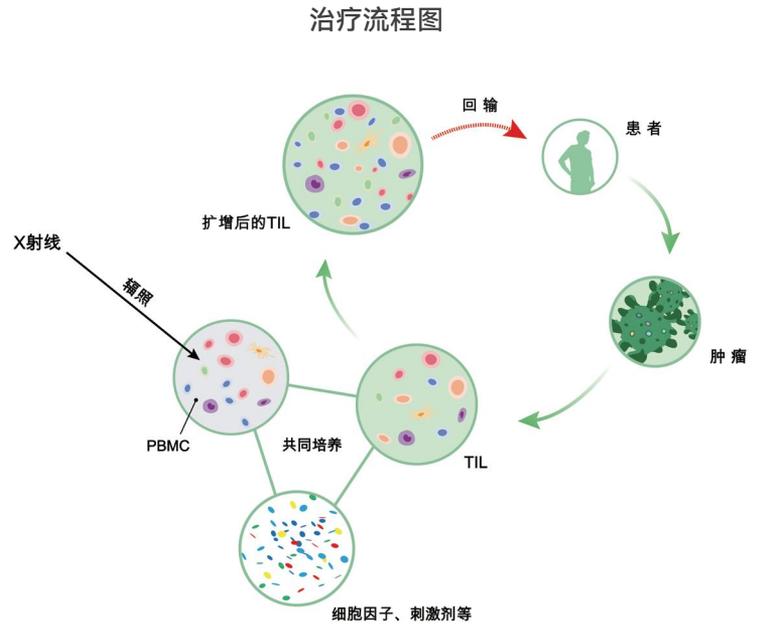
赛笠依托自身丰富的临床资源，并与国外多个疾病样本库建立了稳定的合作关系，可为客户提供基于疾病特色样本的体外药效评价服务，合规便捷，加速相关疾病药物研发进展。

如果您正关注于临床疾病样本的体外药效检测，可直接与我们咨询。

辐照PBMC

主要优势:

- 1、健全的质控体系: 已成功建立研发级别, 和IND申报级别的服务质控标准
- 2、丰富多样的供体选择: 2000+的供体积累, 多个稳定招募渠道, 可稳定回招



服务清单

服务内容	服务规格
辐照PBMC制备服务 (单一来源)	50/10/5/1 million
辐照PBMC制备服务 (混合来源, 5个Donor)	50/10/5/1 million

- 可提供研发级, 及用于IND申报级别
- 可按照需求提供定制化服务 (规格, 来源数量)

质控标准:

细胞数量: **>交付规格**

细胞活性: **≥80%**

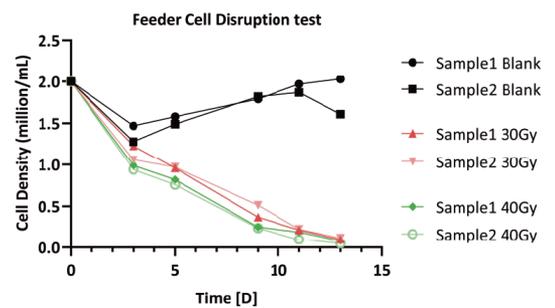
支原体检测: **阴性**

内毒素检测: **<5EU/ml** (研发级别);

细胞、酵母、真菌检测: **阴性**

崩解测试: 复苏培养 14天后, 细胞残留率**<10%**

崩解测试数据 (示例)



样本1和样本2分别使用30Gy和40Gy的X射线辐照培养到13天后基本上完全崩解

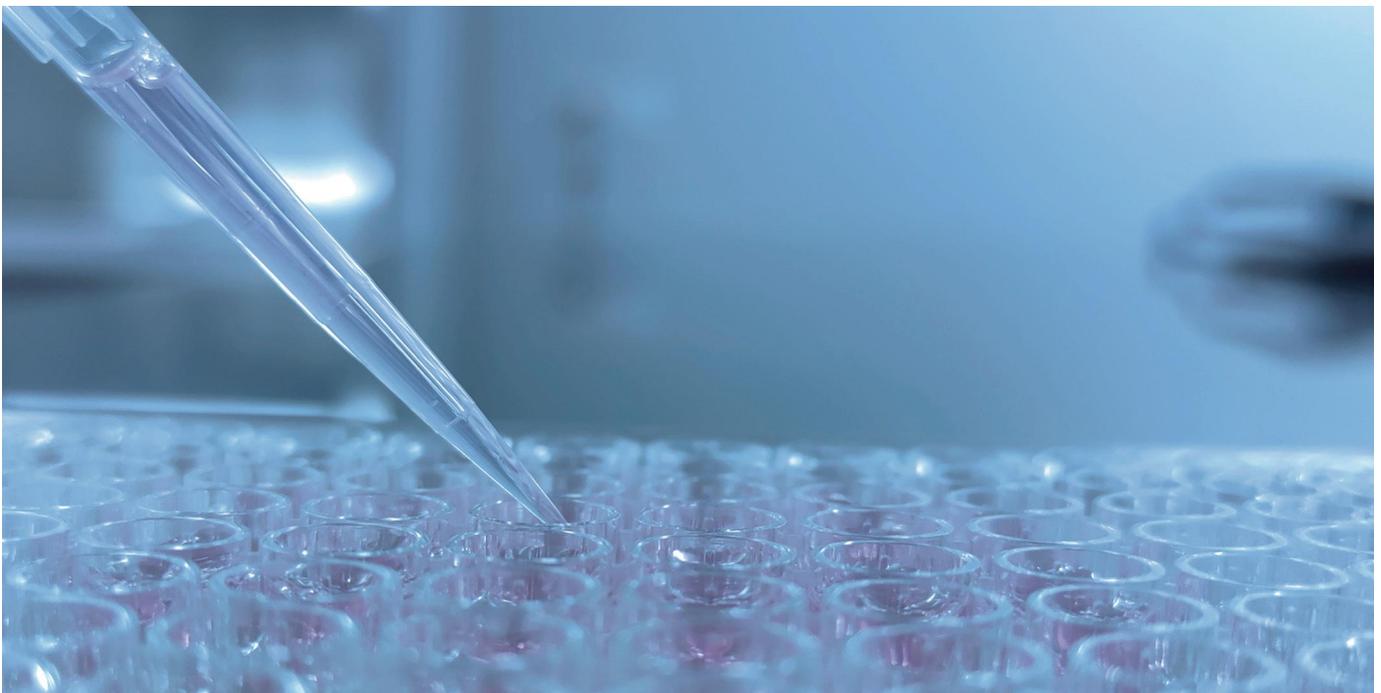
IN VITRO DRUG EFFICACY ASSAY PLATFORM FOR ANTIBODY DRUGS

抗体药物的体外药效检测平台

在体外进行抗体药物的筛选和功能性检测是抗体药早期研发非常关键的一步，体外药效的评价结果直接决定了这些候选药物的命运。赛笠拥有一支专业化的团队，其专业背景涵盖药理学、分子药理学、细胞生物学、免疫学等多个领域，可提供一系列用于抗体药物体外活性功能检测的服务，包括特异性结合亲和力检测、药效性检测、安全性检测、稳定性检测等，助力药企客户候选药物分子的发现和应用。

★ 服务优势:

特色样本丰富、可优选donor、效率更高、成本更低，项目安全合规。

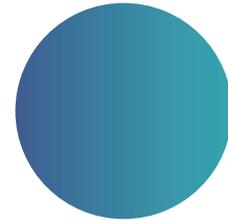


为生命科学创造不尽可能

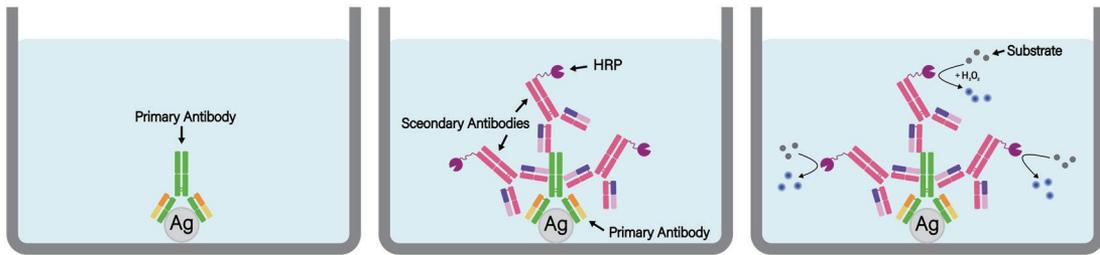
MAGE INFINITE POSSIBILITIES
FOR LIFE SCIENCE

★ 服务内容:

亲和力检测

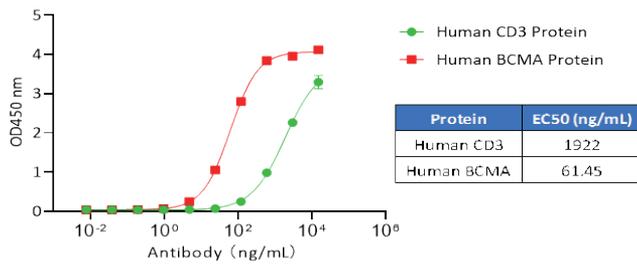


分子水平的结合亲和力分析



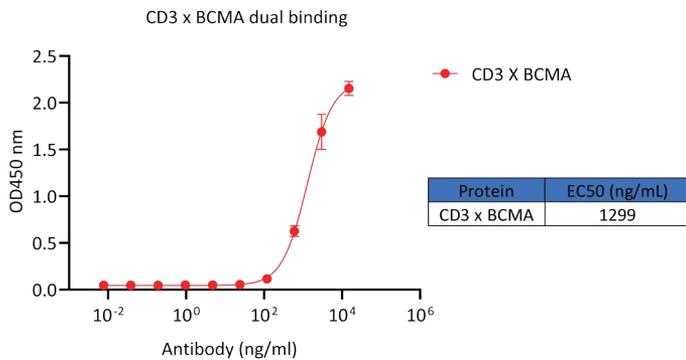
● 双抗药物与不同人源抗原亲和力检测:

ELISA Binding Test on Human CD3 Protein and Human BCMA Protein for CD3 x BCMA Bispecific Antibody



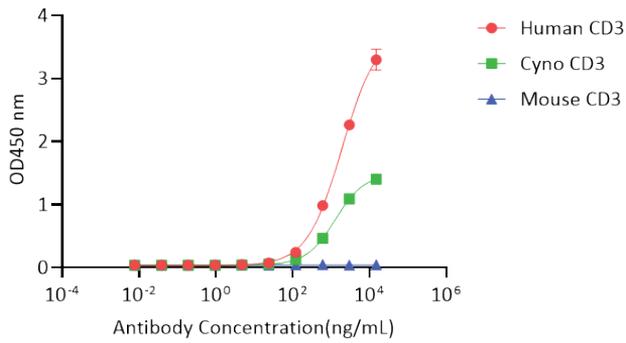
CD3-BCMA 能够与Human CD3和 Human BCMA结合，与Human BCMA的亲和力高于与Human CD3的亲和力。

● 双抗药物与不同人源抗原共亲和力检测:

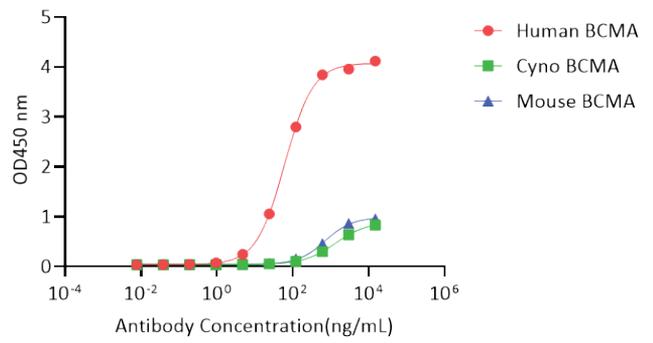


CD3-BCMA与人源抗原有明显的共结合亲和力。

- 交叉种属抗原与抗体药物亲和力检测：可用于优化后续体内模型建立。

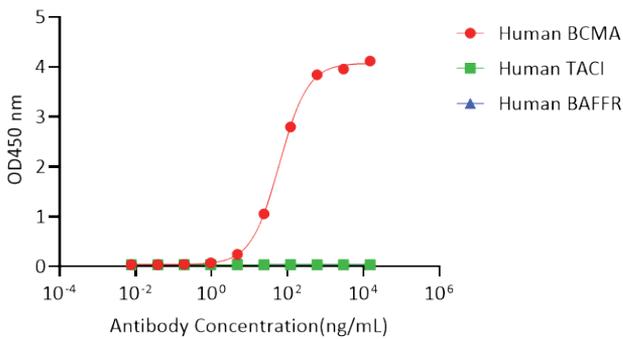


CD3-BCMA 能够与Human CD3和Cyno CD3结合，与 Mouse CD3无结合。



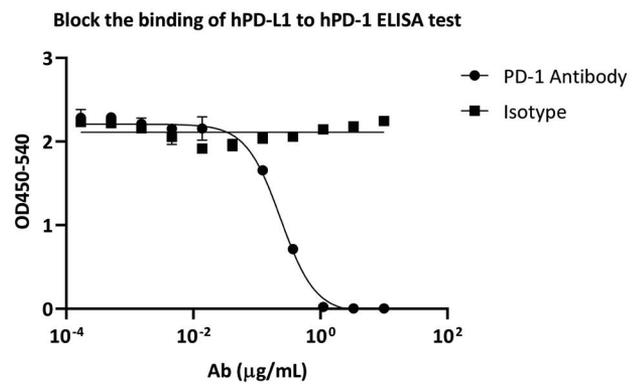
CD3-BCMA能够和不同种属来源的BCMA抗原（Human、Cyno、Mouse）结合，与Human BCMA的结合能力最强。

- 交叉家族抗原与抗体药物亲和力检测



CD3-BCMA能够与Human BCMA结合，与Human TACI和Human BAFFR无结合。

- 配体竞争亲和力检测

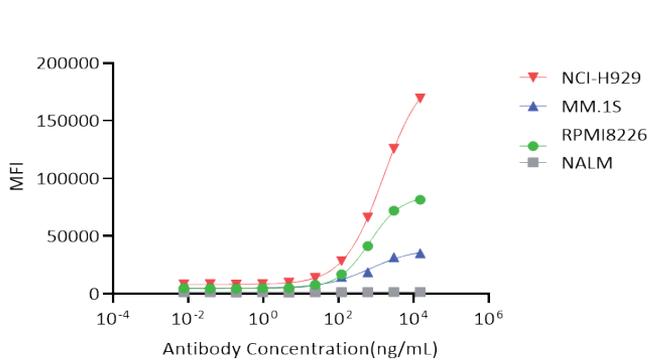


PD1抗体可以浓度梯度依赖的竞争抑制hPD1与其配体hPD-L1的结合。

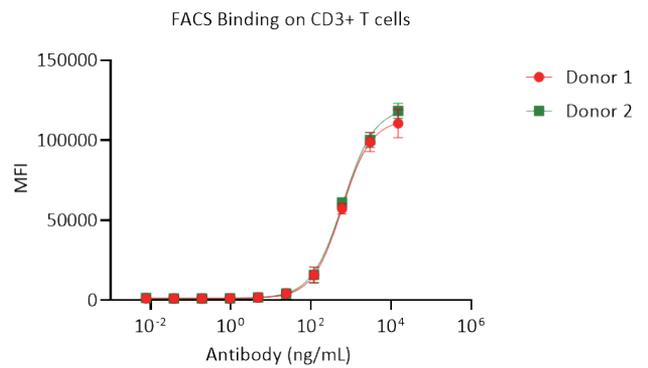
细胞水平的结合亲和力分析

可选用携带抗原的细胞进行检测，细胞表面的抗原空间结构相比于可溶性抗原更接近体内存在形式，使待测结果更接近实际情况。

● 待选抗体与抗原阳性细胞亲和力检测:

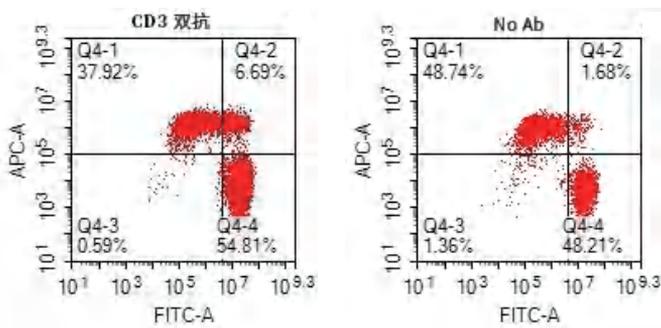


待选抗体能够与BCMA阳性细胞RPMI8226、MM.1S、NCI-H929 结合, 与NALM细胞无结合。

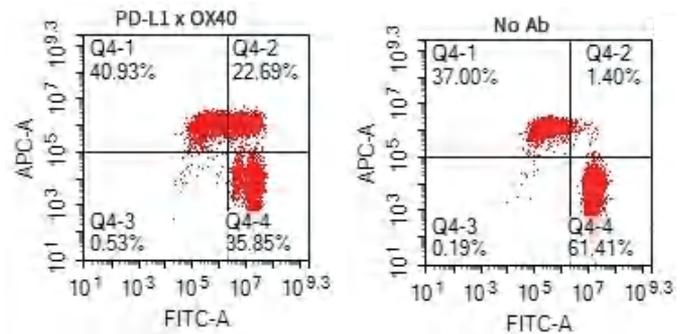


待选抗体对不同Donor来源的CD3+抗原阳性细胞均有明显结合能力。

● 待选抗体与抗原阳性细胞共亲和力检测:

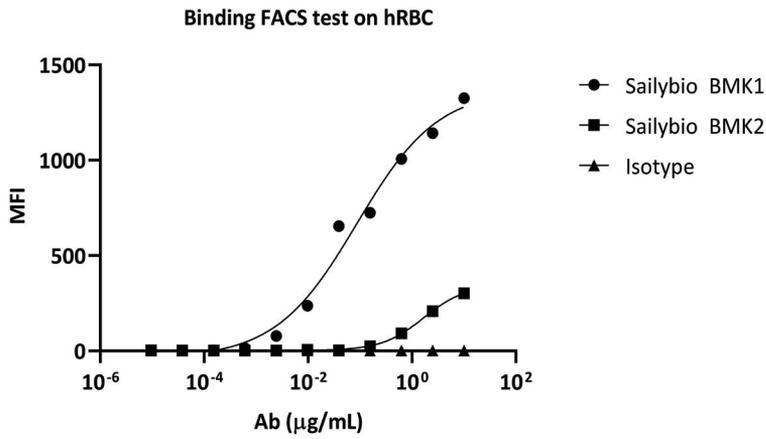


相比于空白对照，CD3双抗可以与抗原阳性细胞有明显的共结合能力。



相比于空白对照，PD-L1 x OX40可以与抗原阳性细胞有明显的共结合能力。

- 抗体药物与红细胞结合亲和力检测:

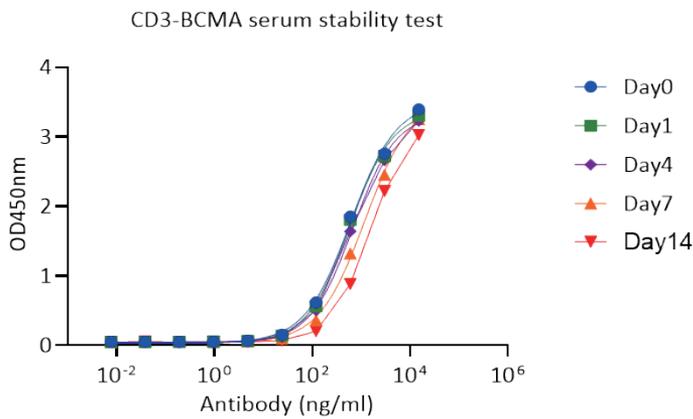


两个BMK抗体可以浓度梯度依赖的与人的红细胞结合，且结合能力有明显区别。

药物稳定性检测

- 抗体药物血清稳定性实时检测

血清作为更接近人体微环境的样本，是体外药物稳定性评价的理想选择之一，赛笠结合自身临床特色样本优势，可为客户提供体外候选药物稳定性检测。

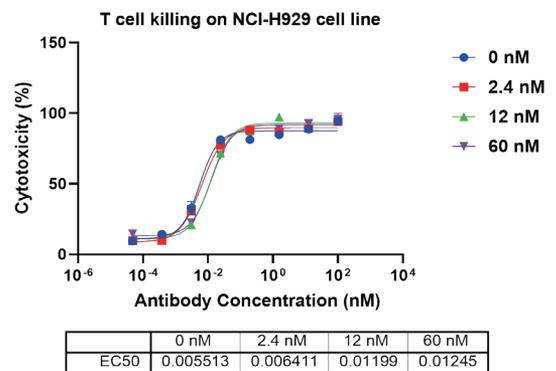
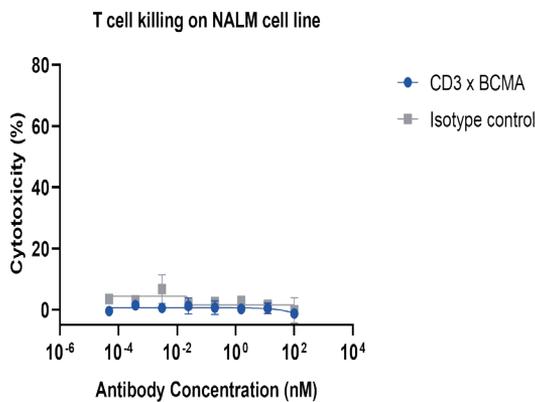
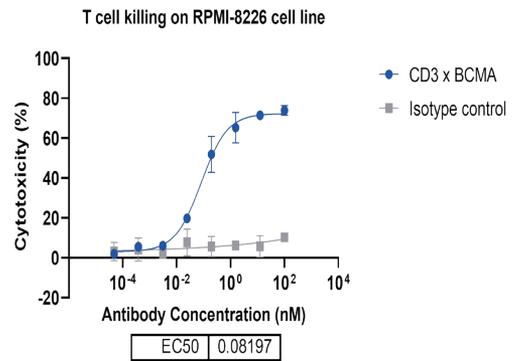
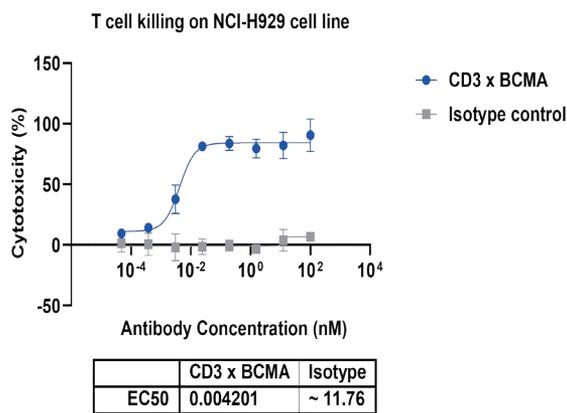


通过Binding FACS检测，待测抗体在血清中至少可以稳定14天。

药物体外药效检测

• T细胞杀伤实验:

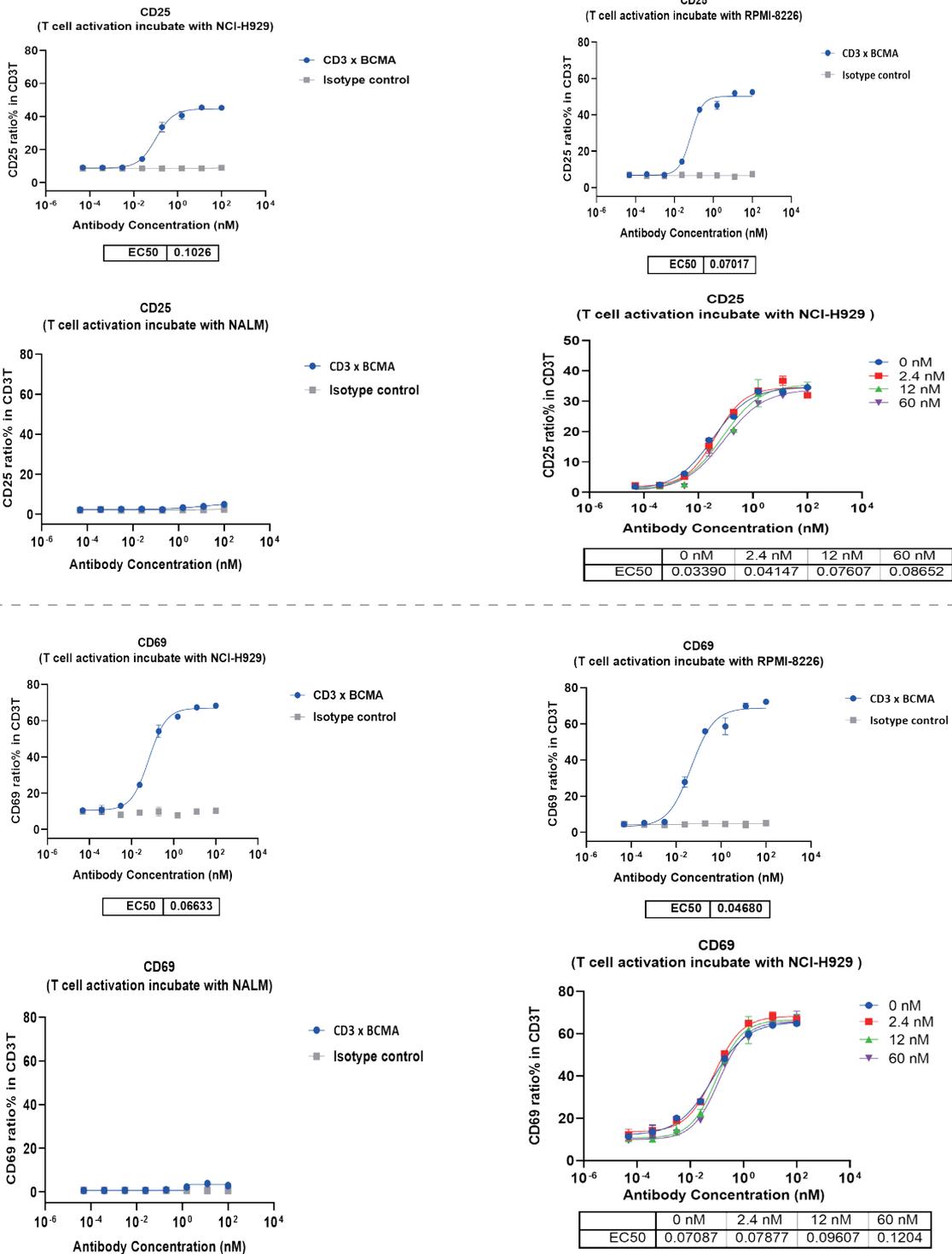
效应细胞与靶细胞按照一定的效靶比共孵育，在抗体药物刺激下，检测对于靶细胞的杀伤效率。



使用BCMA细胞系和健康捐赠者T细胞共孵育体系研究CD3xBCMA诱导的T细胞杀伤，BCMA阳性肿瘤细胞杀伤效率明显，且肿瘤细胞靶蛋白表达量越高，被杀伤的越明显，NCI-H929>RPMI-8226。BCMA阴性细胞NALM没有杀伤效应。sBCMA对于单抗诱导的T细胞杀伤没有影响。

● T细胞激活实验:

效应细胞与靶细胞按照一定的效靶比共孵育，在抗体药物刺激下，通过流式细胞术检测 T 细胞激活 marker CD25、CD69等的表达变化情况。



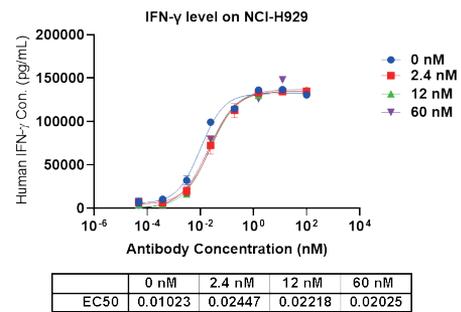
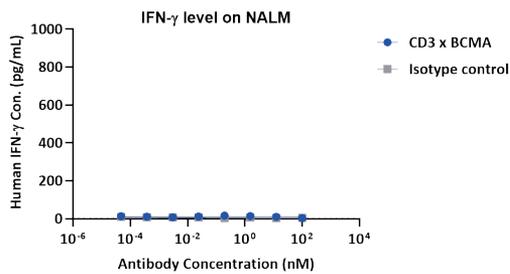
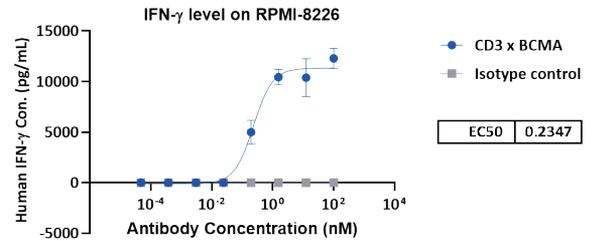
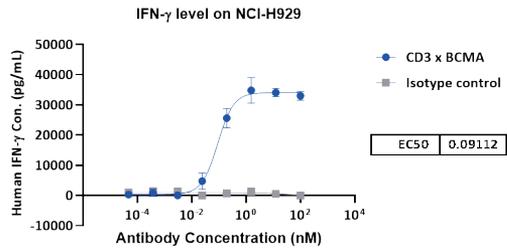
在同样的BCMA阳性细胞系共孵育体系中，CD3xBCMA诱导了强大的T细胞激活。T细胞上CD25和CD69两个活化指标表达的上调证明了这一点，BCMA阴性细胞NALM没有反应；sBCMA对于双抗诱导的T细胞激活没有影响。

为生命科学创造不尽可能

MAGE INFINITE POSSIBILITIES
FOR LIFE SCIENCE

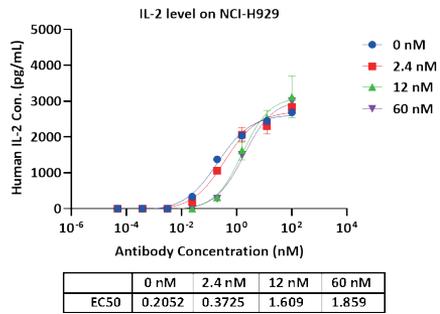
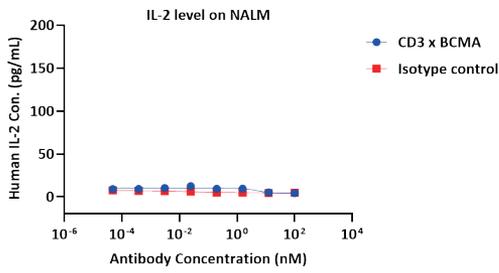
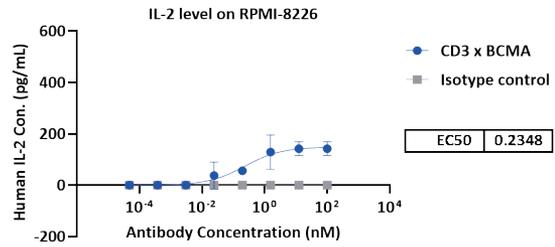
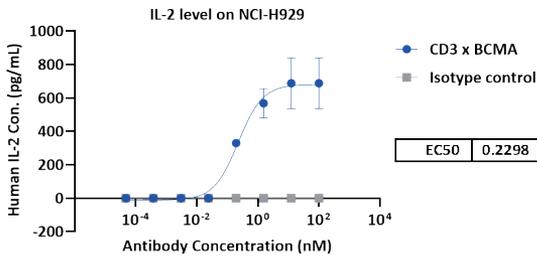
• T细胞活化释放的细胞因子检测:

效应细胞与靶细胞按照一定的效靶比共孵育，在抗体药物刺激下，通过ELISA检测T细胞活化细胞因子IFN- γ 、IL-2等的表达水平。

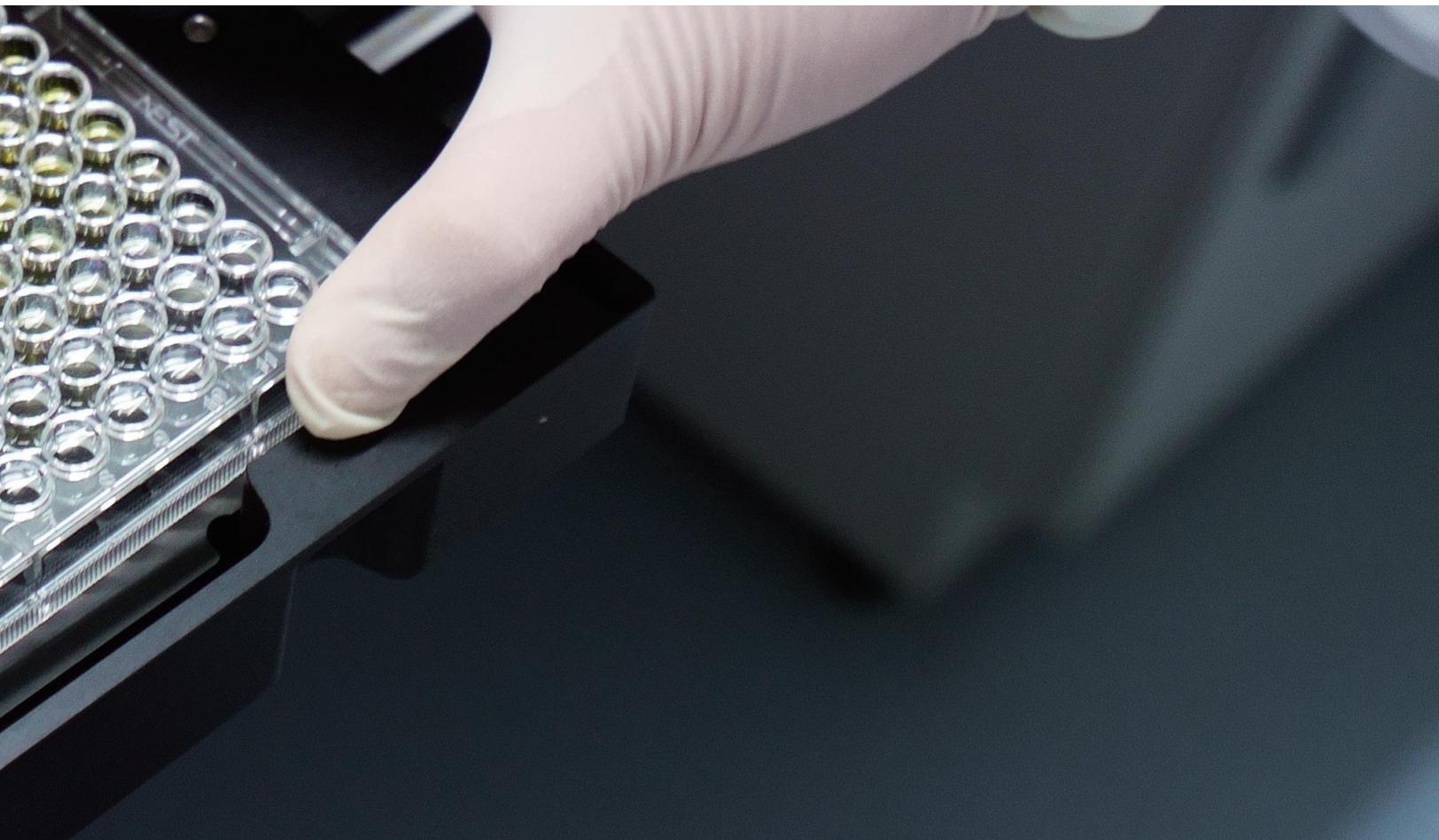


T细胞活化因子IFN- γ 明显释放，证明BCMA阳性细胞体系中T细胞发生活化；sBCMA对于双抗介导IFN- γ 释放没有影响。



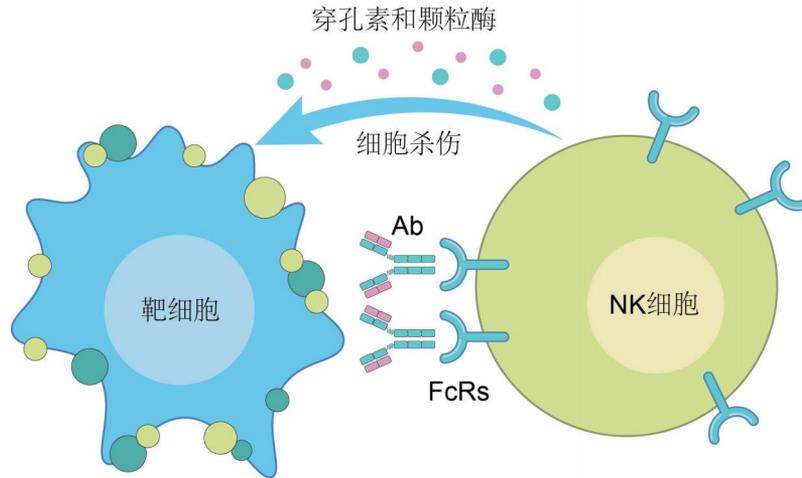


T细胞活化因子IL-2明显释放，证明BCMA阳性细胞体系中T细胞发生活化；sBCMA对于双抗介导IL-2释放没有影响。

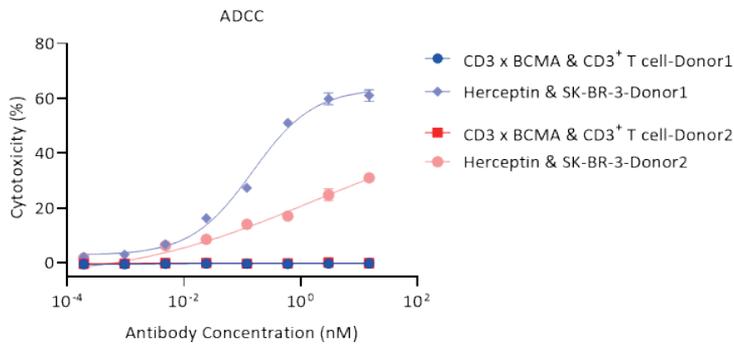


● 抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC) 测定:

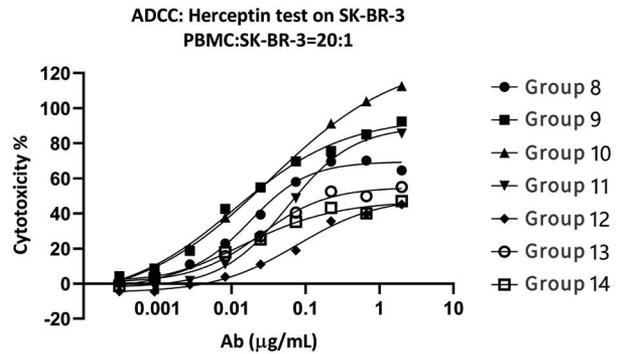
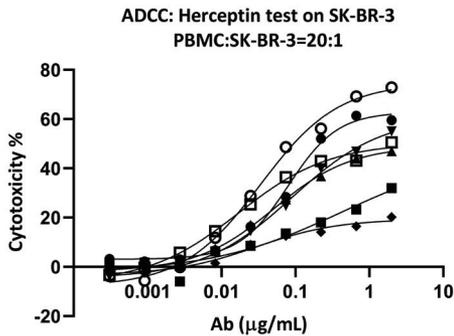
效应细胞与靶细胞按照一定的效靶比共孵育, 在抗体药物的刺激下, 检测ADCC效应。



案例展示



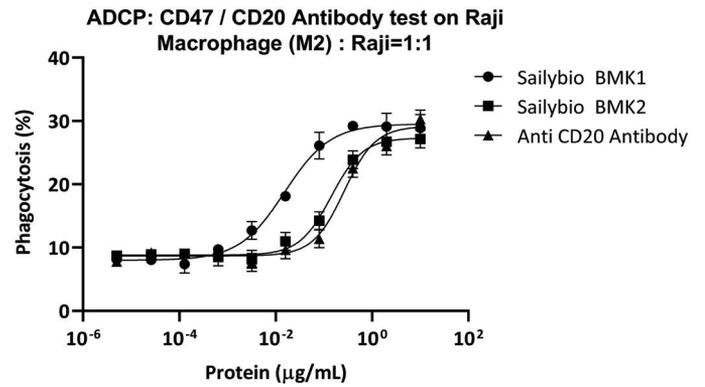
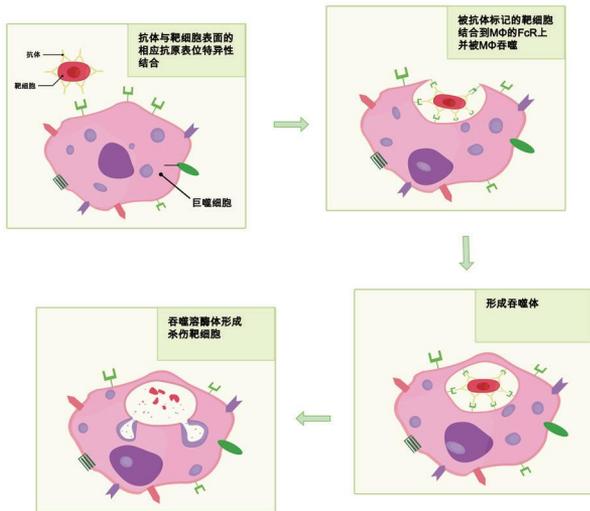
Her2抗体对Her2高表达肿瘤细胞有明显的ADCC效应, 且呈现剂量依赖性; CD3-BCMA不能介导对Her2高表达肿瘤细胞的ADCC效应; 不同Donor来源的PBMC效应细胞杀伤效果有明显区别。



不同Donor来源的PBMC效应细胞杀伤效果有明显区别, 赛笠具有丰富的donor样本库, 已预筛多个donor的ADCC效应。

● 抗体介导的细胞吞噬 (ADCP) 测定

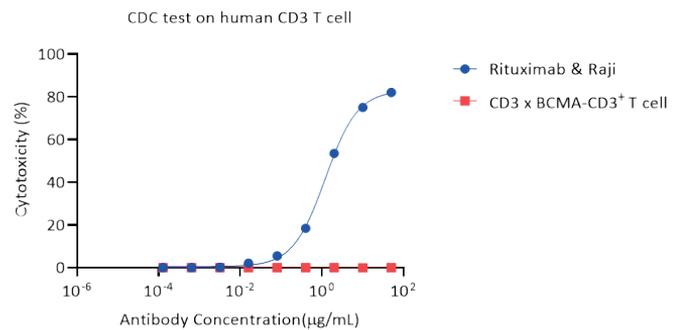
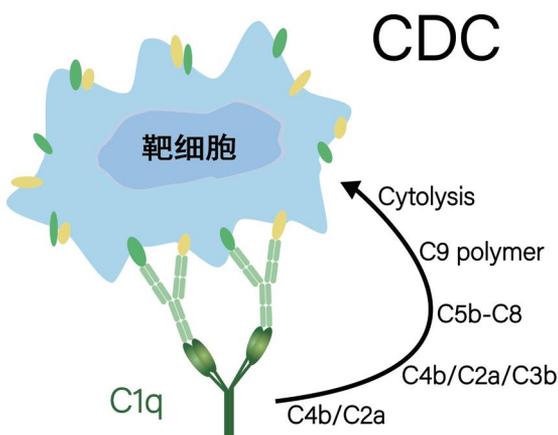
效应细胞与靶细胞按照一定的效靶比共孵育，在抗体药物的刺激下，检测ADCP效应。



Protein	EC50 (µg/mL)	Top
Sailybio BMK1	0.015	29.5
Sailybio BMK2	0.14	27.3
Anti CD20 Antibody	0.26	29.2

● 补体依赖的细胞毒性 (CDC) 测定

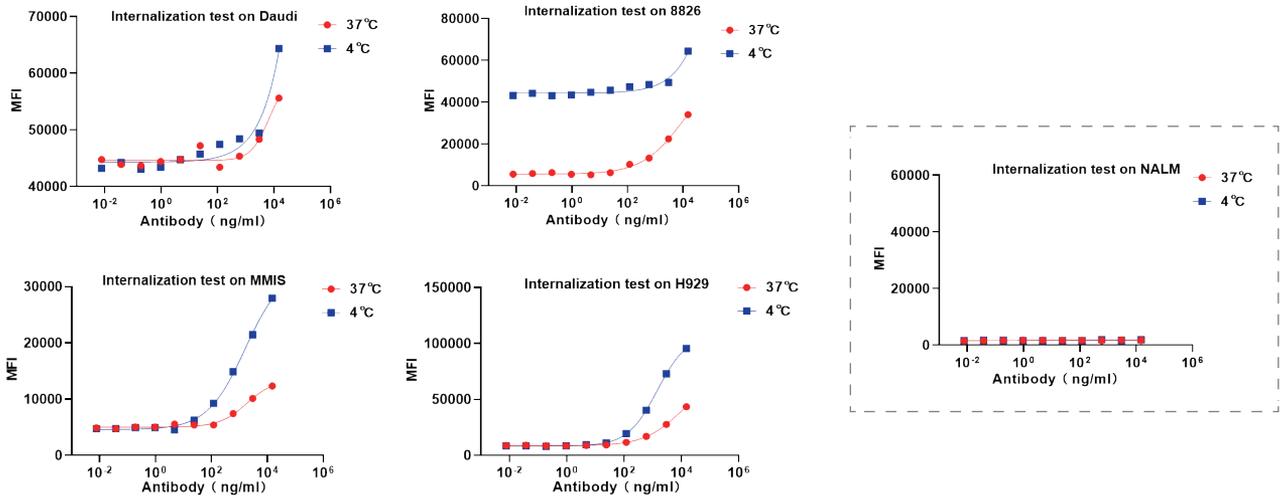
效应细胞与靶细胞按照一定的效靶比共孵育，在抗体药物的刺激下，检测CDC效应。



在补体作用下，Rituximab对Raji细胞有明显CDC杀伤，CD3双抗不能介导对CD3⁺T细胞的杀伤。

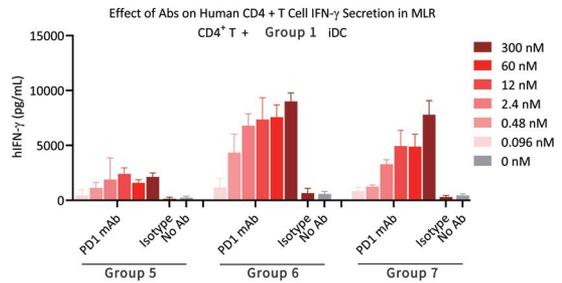
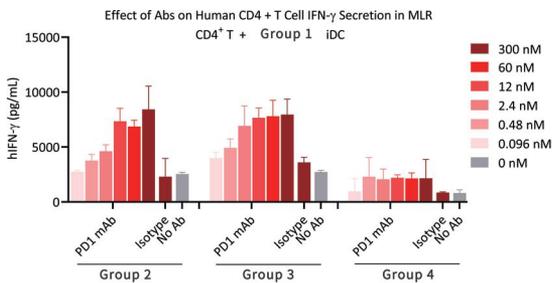
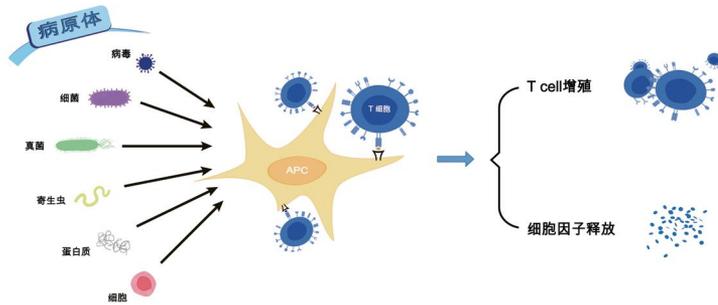
● 细胞内吞检测

CD3-BCMA在Daudi、RPMI-8226、MM.1S和NCI-H929 细胞中发生内吞，在NALM细胞中无内吞作用。



● 混合淋巴细胞反应-MLR

在体外模拟DC细胞激活或者抑制T细胞增殖和分泌细胞因子的能力，是相关抗体药物非常重要的MOA。

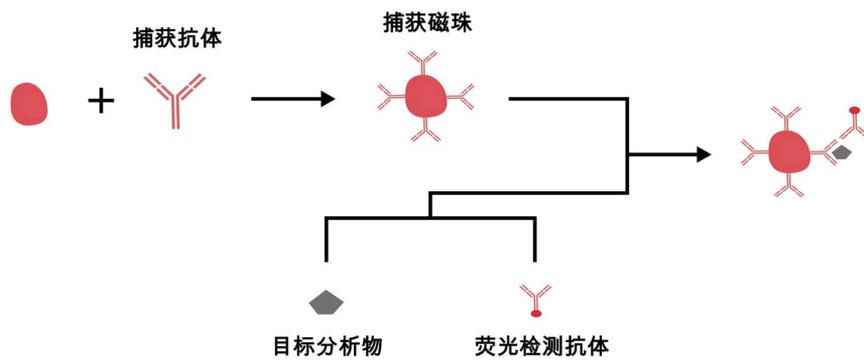


PD-1的抗体可以剂量依赖的激活CD4+T细胞分泌IFN-γ

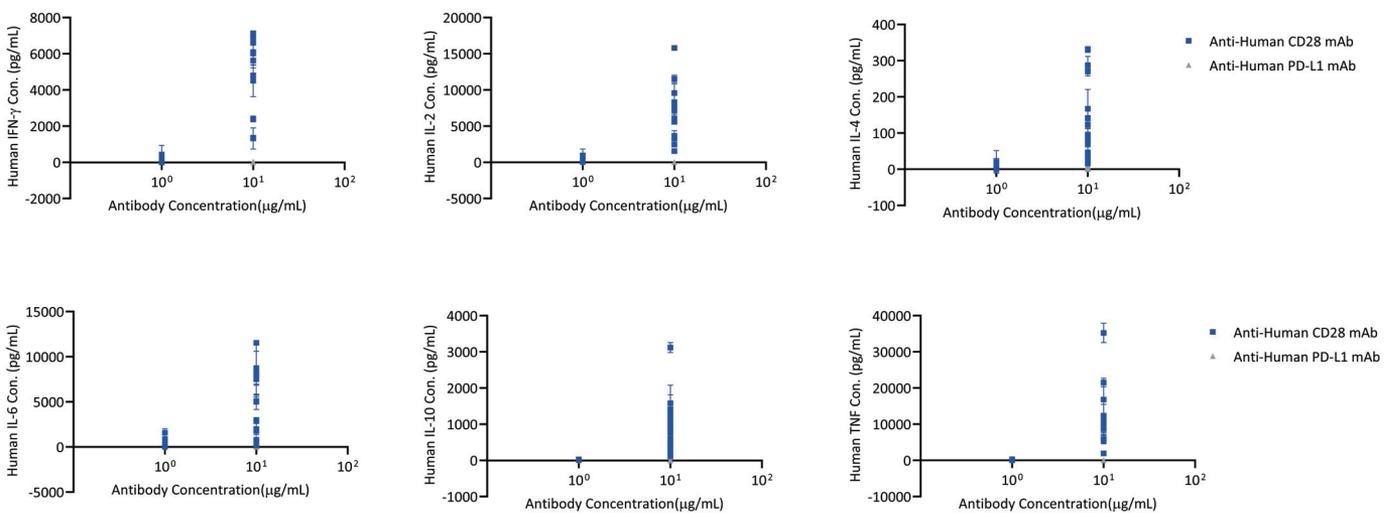
药物安全性检测

● 基于CBA的多重细胞炎症因子释放检测

赛笠结合自身特色样本优势，为行业客户提供有技术优势的多因子检测服务。

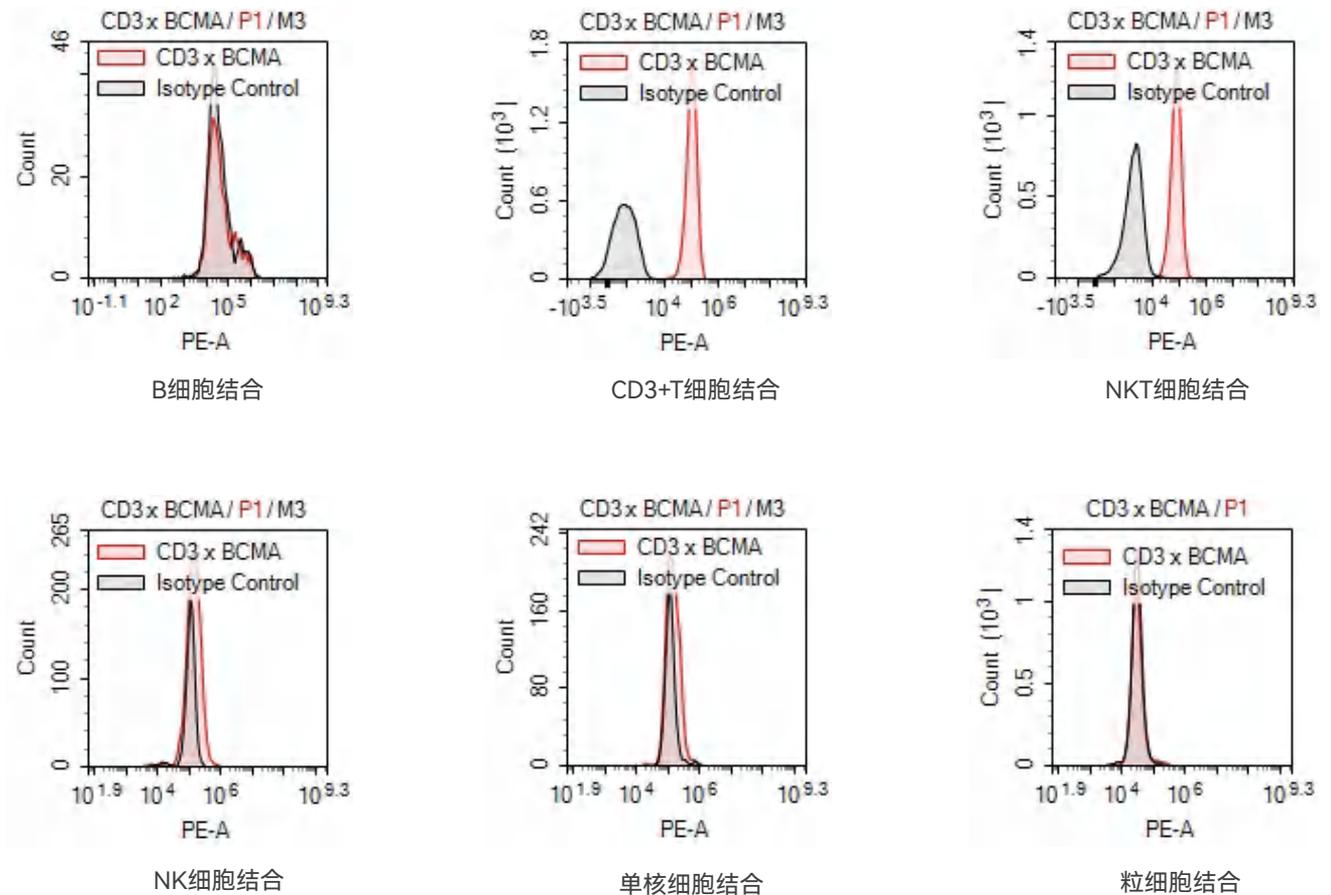


相对高浓度的Anti human CD28 mAb (TGN1412 Biosimilar) 可以明显刺激PBMC分泌各类细胞因子，且不同的Donor分泌水平会有明显差异； Anti human PD-L1 mAb (Atezolizumab Biosimilar) 在相对高浓度时，也没有表现出刺激PBMC分泌细胞因子的现象。两者在本实验体系中的表现均与临床表现一致。



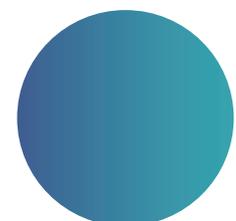
• 抗体药物与不同免疫细胞的特异性亲和力检测:

CD3双抗与不同免疫细胞的亲和力不同。



• 抗药物抗体 (ADA) 反应检测:

根据《中国药物免疫原性研究技术指导原则》，在抗体的开发过程中，必须测试其潜在的免疫原性。依托赛笠自身抗体发现平台优势，可为客户提供ADA反应检测。



ANTIBODY DISCOVERY PLATFORM

抗体发现平台

众所周知，全球每年有数亿患者受到癌症、自免、过敏和代谢疾病的困扰。单抗药物、双抗药物、ADC药物、AOC药物、抗体与核素偶联药物、PDC药物和CAR-T免疫细胞疗法等是治疗这些重大疾病的主流方法。特异性的抗体分子是这些药物共有的核心元件，发挥着精准靶向的重要作用。近年来抗体药物的突破很大程度上得益于噬菌体展示技术的贡献。

赛笠生物的抗体发现平台基于噬菌体展示技术，开发了天然抗体库、免疫抗体库、scFv抗体库等常用的文库类型。平台具有完善的管理体系和丰富的项目经验，提供从抗原制备到候选抗体体外评价服务，助力新药研发和诊断试剂开发。

★ 服务优势：

- **抗体数量多：**库容大、种属多，易获得有人、猴交叉活性的候选分子。采用多种类筛库策略，单一靶点可获得数十至上百个候选分子。
- **亲和力高：**多样化的筛选方式，增加功能分子的数量。高亲和力更利于细胞药效以及动物实验。
- **序列明确：**直接获得抗体的基因序列。多种引物组合，极大保证了库的多样性。
- **质量保证：**项目经验丰富，保证交付效率。严格项目质控，数据真实可追溯性强。

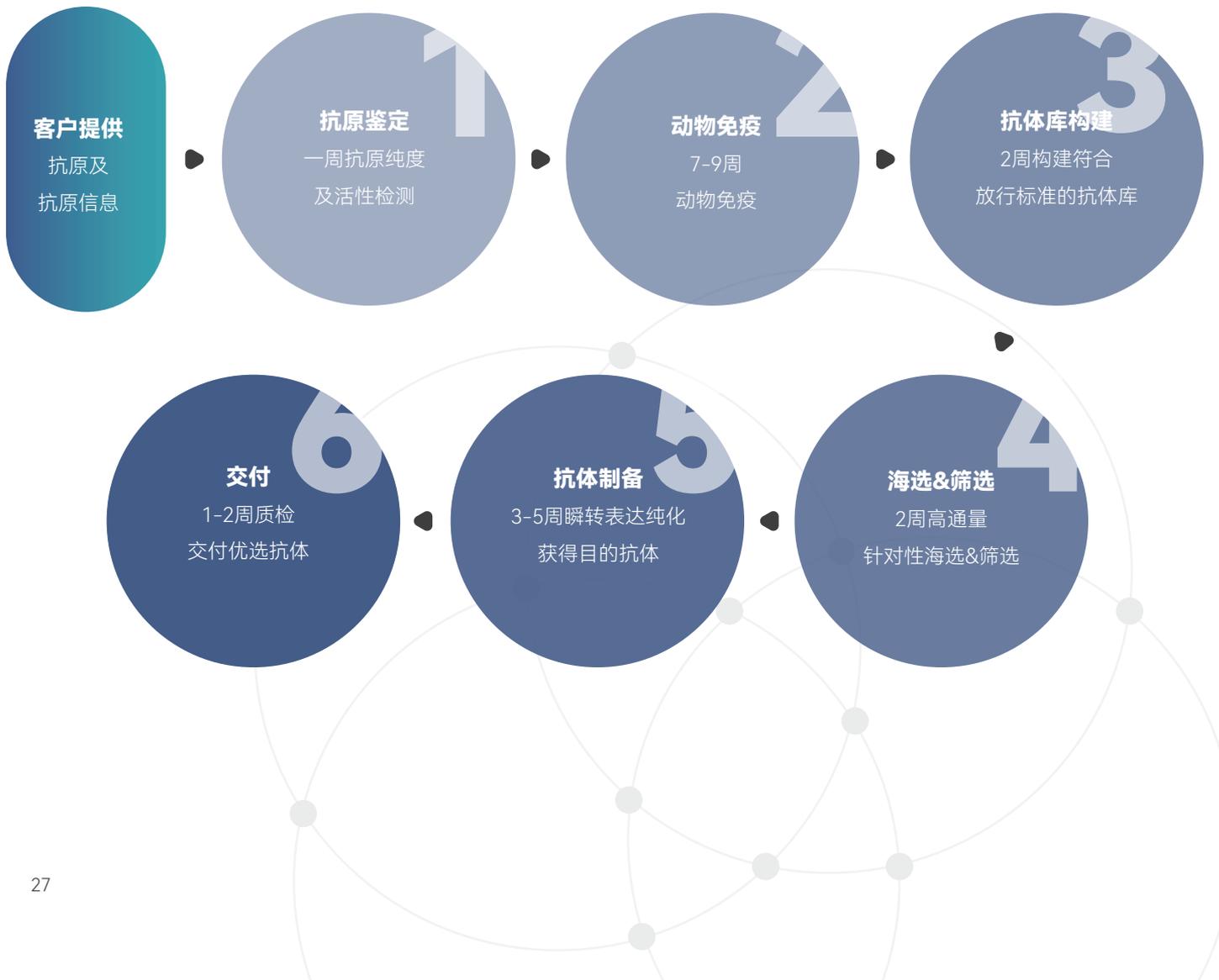


为生命科学创造不尽可能

MAGE INFINITE POSSIBILITIES
FOR LIFE SCIENCE

★ 服务内容:

服务名称	客户提供	交付物	周期
鼠源单克隆抗体开发	1、靶点抗原、序列或细胞株; 2、阳性对照。	1、交付 > 25个候选分子序列; 2、交付表达成功的质粒与蛋白; 3、完整的项目报告。	16-18 周
驼源单克隆抗体开发	1、靶点抗原、序列或细胞株; 2、阳性对照。	1、交付 > 25个候选分子序列; 2、交付表达成功的质粒与蛋白; 3、完整的项目报告。	16-18 周
兔源单克隆抗体开发	1、靶点抗原、序列或细胞株; 2、阳性对照。	1、交付 > 25个候选分子序列; 2、交付表达成功的质粒与蛋白; 3、完整的项目报告。	16-24 周



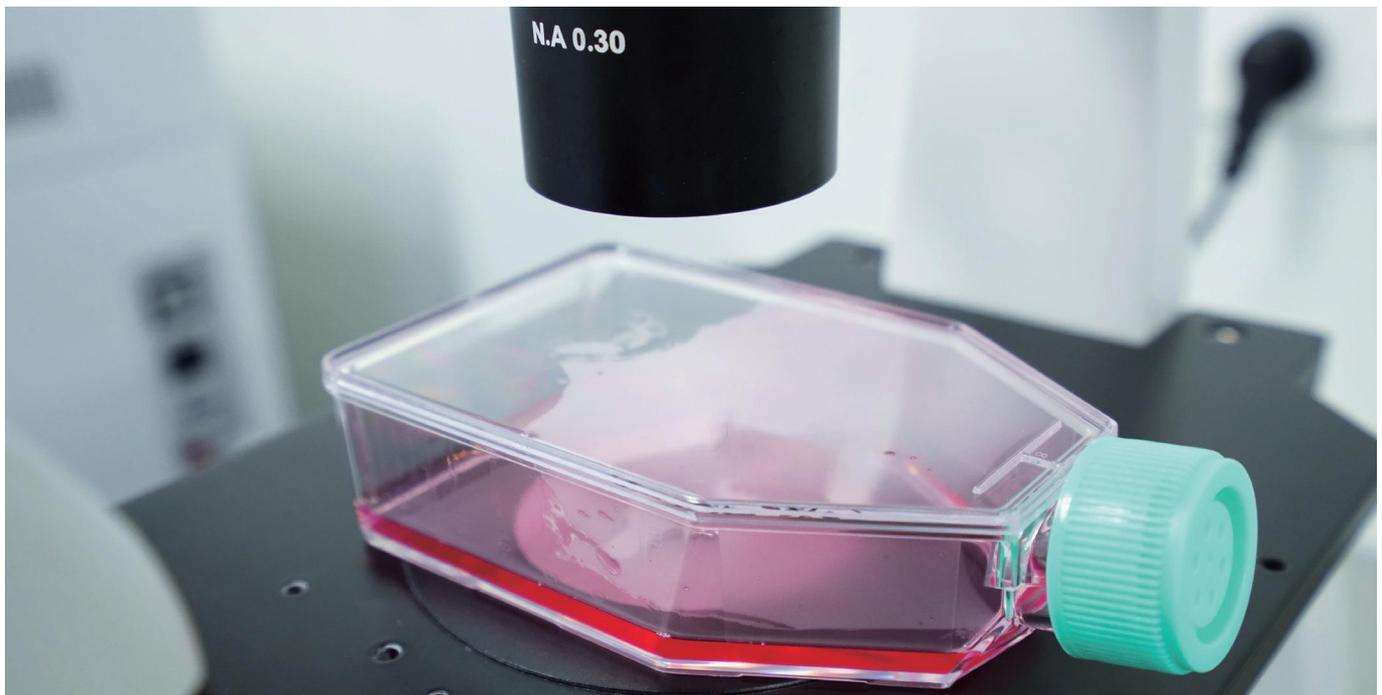
CELL INDUCED AMPLIFICATION PLATFORM

细胞诱导扩增平台

赛笠提供先天免疫和适应性免疫系统的关键组成细胞的激活扩增服务，根据客户要求提供满足需求的服务批次细胞、降低研发成本、缩短研究周期、助力创新药物研发，为下一步的药效筛选提供充分保障。

★ 服务优势：

细胞活力功能均通过验证、丰富的样本资源、可优选DONOR、严格的质控、全程可追溯的文件管理体系。



为生命科学创造不尽可能

MAGE INFINITE POSSIBILITIES
FOR LIFE SCIENCE

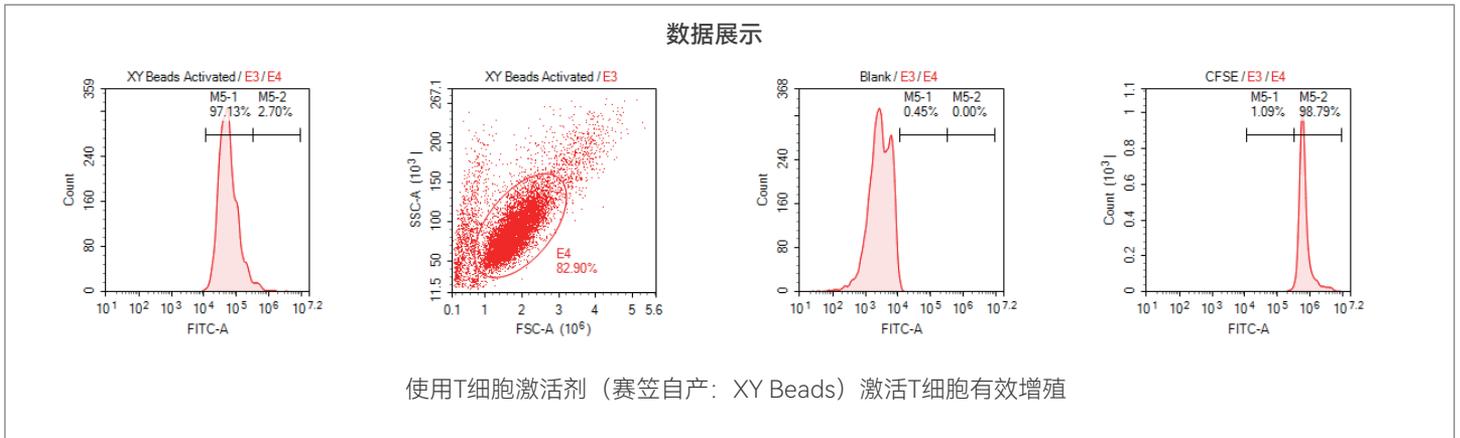
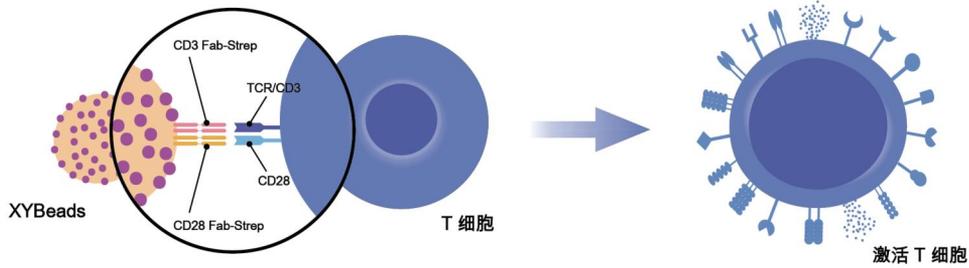
★ 服务内容:

T细胞的激活扩增服务

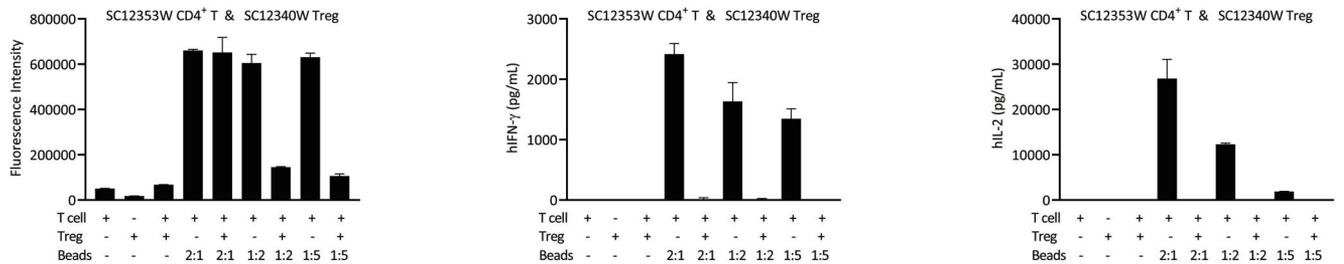
CD4+T细胞的激活扩增: Treg, TH17, TH2

CD8+T细胞的激活扩增

CD4-CD8-T细胞的激活扩增: $\gamma\delta$ T Cell, NKT Cell



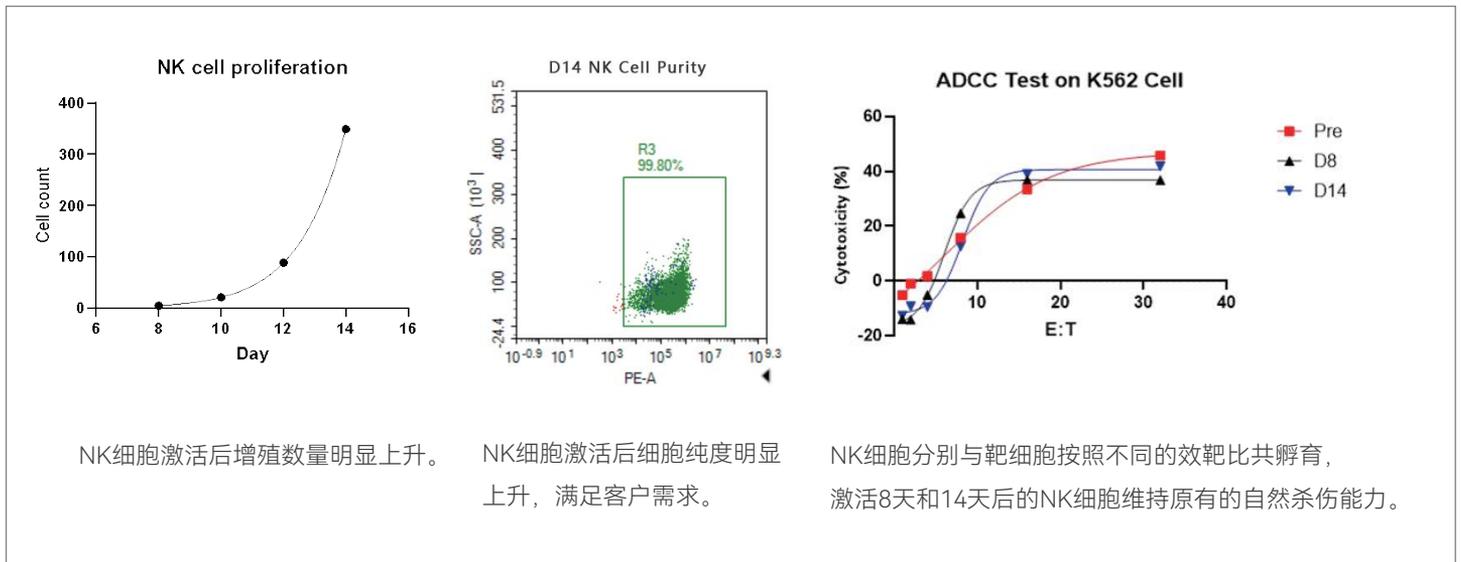
Treg细胞激活扩增后的相关功能学验证



在不同浓度的XYbeads Human CD3/CD28 T Cell Activation的刺激下，扩增的Treg可以明显的抑制CD4+ T细胞分泌IFN- γ 及IL-2; 且在细胞/beads为1:2或1:5时，扩增的Treg可以明显的抑制CD4+ T细胞增值。

NK细胞的激活扩增服务

目前，各种NK免疫细胞治疗正积极地展开，部分产品正处于早期开发或者早期临床阶段，以自体 and 异体NK细胞直接输入为主，对NK细胞进行基因编辑抗NK疗法也有一定比例。如何通过体外培养获得优质NK细胞，是NK细胞治疗产品开发过程中重要解决的问题。赛笠具有专业的NK细胞激活扩增能力，可为客户解决该痛点，节约研发周期。



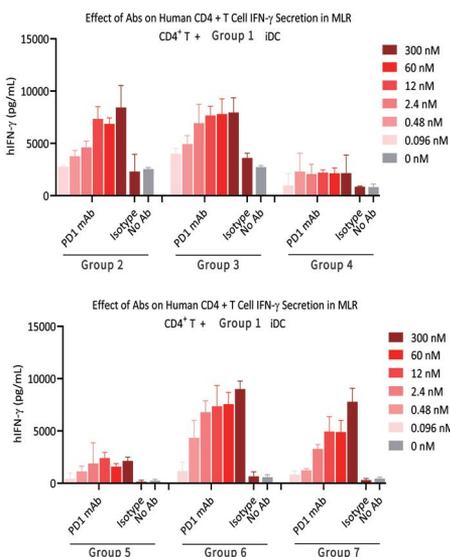
单核细胞的诱导服务

人单核细胞可培养成巨噬细胞或树突状细胞，培养条件可影响细胞功能和表型。赛笠具备专业的单核细胞诱导服务，可为客户提供定制化方案。

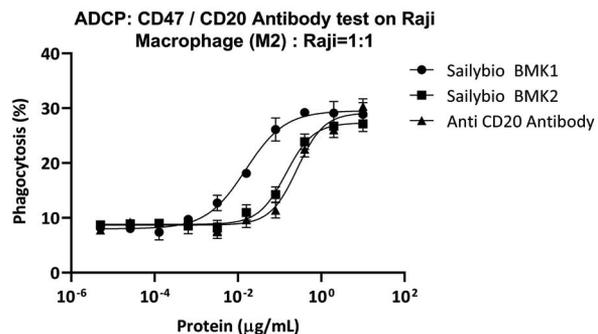
树突状细胞的诱导: iDC/mDC

巨噬细胞的诱导: M0/M1/M2

诱导后的DC细胞相关功能性验证



诱导后的巨噬细胞相关功能性验证



Protein	EC50 ($\mu\text{g/mL}$)	Top
Sailybio BMK1	0.015	29.5
Sailybio BMK2	0.14	27.3
Anti CD20 Antibody	0.26	29.2



服务咨询，扫一扫

 : 上海市浦东新区紫萍路908弄5号楼; 北京市昌平区生命科学园20号院8栋中关村生物银行

 : 4008-958-278

 : info@sailybio.com

 : www.sailybio.com